

# CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DU 4-HYDROXYBUTYRATE DE SODIUM EN ANESTHÉSIE ET DANS LES ÉTATS DE CHOC

TRAVAIL du Centre de Traumatologie et de Chirurgie Réparatrice : Prof. J. CREYSSEL  
du Service de Chirurgie d'Urgence : Prof. H. LIARAS

du Département d'Anesthésie Réanimation : Prof. Agrégé R. DELEUZE, de  
l'Hôpital Edouard-Herriot.

et du Département d'Anesthésie Réanimation de la Clinique Mutualiste de  
SAINT-ETIENNE : Dr M. REGENT.

---

## THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 29 JUIN 1965

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

par

**VANNEY Jean**

Ancien Elève de l'Ecole du Service de Santé Militaire

Né le 17 Octobre 1939 à LANCIEUX (C.-du-N.)



IMPRIMERIE DES BEAUX-ARTS

J. TIXIER & FILS, 19, RUE ROUX-SOIGNAT, LYON

1965



CONTRIBUTION A L'ÉTUDE  
DU 4-HYDROXYBUTYRATE DE SODIUM  
EN ANESTHÉSIE ET DANS LES ÉTATS DE CHOC

---

## PERSONNEL DE LA FACULTÉ

### Doyens honoraires :

MM. J. LÉPINE  
H. HERMANN

### Doyen :

J.F. CIER

Membre de l'Institut.  
Correspondant de l'Institut.

**Assesseurs :** MM. M. LEVRAT  
L. REVOL

### PROFESSEURS HONORAIRES

MM. GUIART, PATEL, LÉPINE, TRILLAT, MOURICQUAND, MAZEL,  
GARIN, GATÉ, MARTIN, GABRIELLE, SANTY, DUCLOS, GUILLEMINET,  
HERMANN, ROCHET, POLLOSSON

### PROFESSEURS

|                                 |                                                            |
|---------------------------------|------------------------------------------------------------|
| MM. CIBERT                      | Clinique urologique                                        |
| PONTHUS<br>(détaché à Beyrouth) | Physique biologique                                        |
| DECHAUME                        | Clinique neuro-psychiatrique et d'Hygiène mentale          |
| CHAMBON                         | Chimie organique et Toxicologie.                           |
| WERTHEIMER                      | Clinique chirurgicale B                                    |
| PAUPERT-RAVAULT                 | Clinique médicale B                                        |
| FROMENT                         | Clinique et Prophylaxie cardio-vasculaires                 |
| CROIZAT                         | Clinique médicale C.                                       |
| ENSELME                         | Chimie biologique et médicale.                             |
| MALLET-GUY                      | Clinique chirurgicale A.                                   |
| REVOL                           | Pharmacie galénique                                        |
| PIGEAUD                         | Clinique obstétricale                                      |
| BOURRET                         | Médecine du Travail.                                       |
| LEVRAT                          | Clinique médicale A.                                       |
| SOHIER                          | Hygiène et Action sanitaire et sociale                     |
| NETIEN                          | Botanique et cryptogamie.                                  |
| BERTRAND                        | Clinique chirurgicale C.                                   |
| BADINAND                        | Chimie analytique pharmaceutique.                          |
| DREVON                          | Pharmacie chimique et pharmacologie                        |
| ROCHE                           | Médecine légale et déontologie.                            |
| COUDERT                         | Parasitologie et Pathologie exotique.                      |
| MOUNIER-KUHN                    | Clinique d'oto-rhino-laryngologie et d'audio-phonologie    |
| PAUFIQUE                        | Clinique ophtalmologique                                   |
| THIERS                          | Clinique de dermatologie, syphiligraphie et allergologie   |
| BRUN                            | Clinique de pneumo-phthisiologie.                          |
| CREYSSEL J.                     | Clinique traumatologique des membres.                      |
| DARGENT                         | Clinique carcinologique                                    |
| GUICHARD                        | Anatomie pathologique.                                     |
| GIRARD P.                       | Pathologie générale et expérimentale                       |
| LATARJET                        | Anatomie                                                   |
| PEYCELON                        | Pathologie chirurgicale                                    |
| GIRARD M.                       | Thérapeutique.                                             |
| VACHON                          | Pathologie médicale.                                       |
| GALY                            | Physio-pathologie des voies respiratoires.                 |
| PAPILLON                        | Radiologie                                                 |
| JEUNE                           | Clinique infantile et hygiène du premier âge               |
| GONIN                           | Hydrologie thérapeutique, Climatologie et Ecologie sociale |
| MONNET                          | Bactériologie                                              |
| BANSSILLON                      | Physiologie et pathologie obstétricales                    |
| CHATONNET                       | Physiologie B                                              |
| GUINET                          | Clinique endocrinologique                                  |
| TRILLAT                         | Clinique de Chirurgie orthopédique                         |
| FREIDEL                         | Clinique Stomatologique                                    |
| MARION J.                       | Clinique de Chirurgie et d'Orthopédie infantiles           |
| DORCHE                          | Matière médicale et législation pharmaceutique             |
| DUMONT L.                       | Histologie et embryologie                                  |
| PERROT                          | Chimie                                                     |
| CIER J.F.                       | Physiologie A                                              |
| PERRIN J.                       | Thérapeutique chirurgicale et chirurgie opératoire         |
| MICHAUD P.                      | Clinique de Chirurgie cardiaque                            |
| SARROUY C.                      | Clinique médicale infantile                                |
| MATHIEU                         | Clinique gynécologique                                     |
| GONIN                           | Thérapeutique                                              |
| FAUCON                          | Biologie médicale et pharmacodynamie                       |
| X...                            | Clinique des maladies infectieuses                         |

## PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

|            |                                            |
|------------|--------------------------------------------|
| MM. BERGER | Physique nucléaire appliquée à la médecine |
| BERTOYE A. | Bactériologie                              |
| MANSUY     | Neuro-chirurgie                            |
| COLLET     | Chimie générale et pharmaceutique          |
| LACROIX    | Hygiène et climatologie                    |
| LIARAS     | Clinique chirurgicale propédeutique        |
| LECUIRE    | Neuro-chirurgie                            |
| REVOL      | Médecine générale                          |
| GOINARD    | Thérapeutique chirurgicale                 |
| CIER A.    | Pharmacie chimique et Pharmacologie        |
| PONT M.    | Médecine générale                          |

## PROFESSEURS TITULAIRES SANS CHAIRE

|           |                          |                 |                     |
|-----------|--------------------------|-----------------|---------------------|
| MM. ROMAN | Parasitologie            | MM. De SOLLIERS | Chimie analytique   |
| FEROLDI   | Anatomie pathologique    | DESPIERRE       | Médecine générale   |
| MORET     | Physique biologique      | GARIN           | Parasitologie       |
| ODDOUX    | Botanique et cryptogamie | TOLOT           | Médecine du Travail |

## MAITRES DE CONFÉRENCES AGRÉGÉS TITULAIRES

|                 |                                                      |             |                                         |
|-----------------|------------------------------------------------------|-------------|-----------------------------------------|
| MM. CREYSSEL R. | Chimie biologique                                    | MM. MICHEL  | Anesthésiologie                         |
| THIVOLET        | Hygiène                                              | GILLY       | Pédiatrie                               |
| PINET           | Electro-radiologie                                   | BOUCHET     | Anatomie                                |
| GUYOTAT         | Neuro-psychiatrie                                    | ROBERT      | Médecine générale                       |
| DESCOTES        | Chirurgie générale                                   | R. FRANÇOIS | Pédiatrie et Puériculture               |
| JOUVET          | Pathologie expérimentale                             | COLOMB      | Dermatologie                            |
| PEYRIN          | Physique biologique                                  | FRIES       | Médecine générale                       |
| TOMMASI         | Anatomie pathologique                                | LAMBERT     | Médecine générale                       |
| BUFFARD         | Electro-radiologie                                   | MICHOULIER  | Chirurgie générale                      |
| LEJEUNE         | Méd. gén. et thérapeutique                           | BETHENOD    | Pédiatrie                               |
| De MOURGUES F.  | Stomatologie                                         | GERMAN      | Immunologie, sérologie, hématologie     |
| NAUSSAC         | Maladies infectieuses                                | KALB        | Pneumo-phthisiologie                    |
| REBOUILLAT      | Chirurgie générale                                   | LARBRE      | Pédiatrie                               |
| ROMAGNY         | Pédiatrie                                            | SOUSTELLE   | Chirurgie générale                      |
| DELAHAYE J.     | Médecine générale                                    | VIALA       | Médecine générale                       |
| DELEUZE R.      | Anesthésiologie                                      | VINCENT     | Bactériologie, parasitologie, virologie |
| GIRAUD M.       | Electro-radiologie diagnos-<br>tic et thérapeutique. |             |                                         |

## MAITRES DE CONFÉRENCES AGRÉGÉS STAGIAIRES

|                 |                            |                 |                                           |
|-----------------|----------------------------|-----------------|-------------------------------------------|
| MM. FAVRE-GILLY | Hématologie                | MM. FAUCON      | Biologie médicale et phar-<br>macodynamie |
| GIROD           | Histologie et embryologie. | FLANDROIS       | Physiologie                               |
| GRAS            | Chimie biologique          | VIALIER-RAYNARD | Bactériologie                             |
| MALLEIN         | Chimie analytique          | ROLLET          | Pharmacie galénique                       |
| RIFFAT          | Hygiène                    |                 |                                           |

## AGRÉGÉS EN EXERCICE

|                |                    |              |                        |
|----------------|--------------------|--------------|------------------------|
| MM. BONAMOUR   | Ophthalmologie     | MM. GAILLARD | Oto-rhino-laryngologie |
| COLIN          | Médecine Légale    | GARDE        | Médecine générale      |
| De MOURGUES G. | Chirurgie générale | HUGONNIER    | Ophthalmologie         |
| DEVIC          | Médecine générale  | MARET        | Chirurgie générale     |
| DUMONT M.      | Obstétrique        | MORNEX       | Médecine générale      |
| DURAND         | Urologie           | NORMAND      | Médecine générale      |
| FRANCILLON     | Chirurgie Générale | PERRIN A.    | Médecine générale      |
| SAUBIER        | Chirurgie générale | DUMAS        | Stomatologie           |
| SCHOTT         | Neuro-psychiatrie  | GARMIER      | Obstétrique            |
| ALLEGRE        | Neuro-chirurgie    | NOEL         | Médecine générale      |
| CHASSARD       | Electro-radiologie | SCHNEPP      | Orthopédie             |
| FAYSE          | Orthopédie         |              |                        |

## EXAMINATEURS DE LA THÈSE

MM. J. CREYSSEL, Président ; R. DELEUZE, H. LIARAS, Assesseurs.

La Faculté de Médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.



# CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DU 4-HYDROXYBUTYRATE DE SODIUM EN ANESTHÉSIE ET DANS LES ÉTATS DE CHOC

TRAVAIL du Centre de Traumatologie et de Chirurgie Réparatrice : Prof. J. CREYSSEL

du Service de Chirurgie d'Urgence : Prof. H. LIARAS

du Département d'Anesthésie Réanimation : Prof. Agrégé R. DELEUZE, de  
l'Hôpital Edouard-Herriot.

et du Département d'Anesthésie Réanimation de la Clinique Mutualiste de  
SAINT-ETIENNE : Dr M. REGENT.

---

## THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 29 JUIN 1965

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

par

**VANNEY Jean**

Ancien Elève de l'Ecole du Service de Santé Militaire

Né le 17 Octobre 1939 à LANCIEUX (C.-du-N.)



IMPRIMERIE DES BEAUX-ARTS

J. TIXIER & FILS, 19, RUE ROUX-SOIGNAT, LYON

1965



## A LA MÉMOIRE DE MES GRANDS-PARENTS

Leur exemple m'a enseigné le travail et la bonté.

## A LA MÉMOIRE DE MA GRAND-MÈRE

## A LA MÉMOIRE DE MON PÈRE

## A MON GRAND-PÈRE

## A MA MÈRE

En témoignage de mon affection et de ma reconnaissance, sa tendresse délicate ne m'a jamais fait défaut.

## A MA FEMME

Je la remercie de l'aide affectueuse qu'elle m'a apportée au cours de ce travail.

Qu'elle trouve ici l'expression de ma tendre admiration.

## A MES FILS

## A MON BEAU-PÈRE

## A MES BEAUX-PARENTS

## A TOUTE MA FAMILLE

## A MES AMIS



Digitized by the Internet Archive  
in 2026

A NOTRE PRÉSIDENT DE THÈSE

Monsieur le Professeur J. CREYSSEL

Professeur de Clinique Traumatologique

Directeur du Centre de Traumatologie et Chirurgie réparatrice

Il nous a fait le grand honneur de bien vouloir  
accepter la présidence de cette thèse.

Qu'il trouve ici l'expression de notre gratitude  
et de notre respectueuse admiration.



## AUX MEMBRES DE NOTRE JURY

Monsieur le Professeur H. LIARAS

Professeur de Propédeutique Chirurgicale

Chef du Service de Chirurgie d'Urgence

Il a mis aimablement à notre disposition les observations relevées dans son Service. Il a bien voulu accepter de juger cette thèse. Nous l'en remercions et le prions d'accepter ici l'expression de nos sentiments très reconnaissants.

Monsieur le Docteur R. DELEUZE

Maître de Conférence Agrégé d'Anesthésiologie

Chef du Département d'Anesthésiologie

Nous le remercions d'avoir bien voulu nous confier ce sujet de thèse. Il nous a guidé avec bienveillance et amabilité dans l'élaboration de ce travail.

Qu'il trouve ici le témoignage de notre respectueuse admiration.

Monsieur le Médecin-Colonel J. VITTORI

Professeur Agrégé du Val-de-Grâce

Chirurgien des Hôpitaux de l'Armée

Nous gardons un excellent souvenir du semestre d'étude passé dans son Service.

Il a accepté de faire partie de notre jury de thèse.

Nous lui témoignons notre reconnaissance et notre respectueuse admiration.



A Monsieur le Docteur M. REGENT

Chef du Département d'Anesthésiologie  
de la Clinique Mutualiste de Saint-Etienne

Il a mis aimablement à notre disposition ses  
observations.

Nous lui exprimons nos sentiments très recon-  
naissants.

A Monsieur le Médecin-Commandant GIROUX

Médecin des Hôpitaux de l'Armée  
Attaché de Faculté

Nous le remercions du bon accueil qu'il nous a  
réservé dans son Service.

A Monsieur le Médecin-Commandant FRANÇOIS

Chirurgien des Hôpitaux de l'Armée

A Monsieur le Médecin-Commandant CANAL

Anesthésiologiste des Hôpitaux de l'Armée

A Monsieur le Médecin-Commandant BRUNEL

Assistant des Hôpitaux de l'Armée

A Messieurs les Médecins-Capitaines  
FEBVEY, FOREY, LEVEQUE, PASCOET

Assistants des Hôpitaux de l'Armée



A nos Maîtres  
de la Faculté  
des Hôpitaux Civils  
de l'Hôpital Militaire d'Instruction Desgenettes

A Monsieur le Médecin Général Inspecteur BORON

Professeur agrégé du Val-de-Grâce  
Directeur de l'Ecole du Service de Santé Militaire  
et de l'Hôpital d'Instruction Desgenettes

A Monsieur le Médecin Colonel GROSSETETE

Bactériologiste des Hôpitaux de l'Armée  
Médecin-Chef de l'Hôpital Militaire d'Instruction Desgenettes  
Sous-Directeur de l'Ecole du Service de Santé Militaire

Nous remercions les laboratoires EGIC de leur appui  
et nous leur adressons nos sentiments reconnaissants



## INTRODUCTION

---

La recherche de l'apaisement de la douleur est aussi vieille que l'humanité, mais pendant 20 siècles le Chirurgien a dû compter autant sur le stoïcisme du patient que sur les adjuvants qui étaient à sa disposition (Elixir soporifique ou Alcool) pour mener à bien l'opération.

A partir de 1842, la découverte de grands Anesthésiques généraux permit de franchir une étape capitale, mais ces Anesthésiques n'étaient pas sans danger, et faute d'un agent idéal du triple point de vue du Malade, du Chirurgien et de l'Anesthésiologiste, c'est dans la voie tracée par Claude BERNARD de « l'anesthésie combinée » que fut cherché le perfectionnement.

Successivement, LUNDY avec « l'anesthésie équilibrée », LABORIT et HUGUENARD avec « l'anesthésie potentialisée » et plus récemment en France DU CAILAR et en Belgique MUNDELEER et DE CASTRO avec l'Ataralgie et la Neuroleptanalgie envisagent des possibilités nouvelles permettant d'améliorer l'anesthésie générale et surtout d'en élever les buts. Actuellement l'Anesthésiologiste recherche tout à la fois une bonne Narcose, une Myorésolution suffisante et surtout une Analgie parfaite et une minimisation des complications dues à l'agression chirurgicale en prévenant au maximum les désordres métaboliques entraînés par la maladie opératoire.

En effet, la réalisation d'interventions de plus en plus complexes nous oblige à résoudre des problèmes difficiles d'hémorragies et de choc pour lesquelles des techniques très diverses ont été successivement proposées :

— Perfusions continues de Vaso-presseurs ou au contraire hypotension contrôlée.

— Neuroplégie destinée à la mise en état de veille du système nerveux neuro végétatif ou hibernation artificielle.

En ce qui concerne l'Anesthésie générale, il s'avère que l'emploi d'un anesthésique puissant unique ne trouve plus sa place car il ne peut à lui seul, dans les techniques modernes, remplir tous les buts que nous nous sommes fixés. Il faut donc recourir à des associations de drogues comprenant précisément un Analgésique, un Narcotique et un Neuroleptique. Parmi les narcotiques qui nous ont été récem-

ment proposés, le 4-Hydroxybutyrate de Na (a) employé d'abord en Anesthésie pure s'est révélé comme un produit possédant également des propriétés métaboliques telles, que son emploi en Réanimation, et tout particulièrement dans la thérapeutique du choc, peut sembler logique.

C'est l'expérience que nous en avons faite d'une part au Centre de Traumatologie et de Chirurgie Réparatoire et au Service de Chirurgie d'Urgence de l'Hôpital Edouard-Herriot, d'autre part au département d'Anesthésie Réanimation de la Clinique Mutuelle de Saint-Etienne.

Ce travail présente deux parties :

— la première s'intéresse au rôle du  $\gamma$ OH en anesthésie; on y trouvera l'historique du  $\gamma$ OH, un rappel succinct du métabolisme des lipides, des glucides et du  $\gamma$ OH; enfin une étude pharmacologique détaillée du  $\gamma$ OH chez l'animal et chez l'homme. Dans le 4<sup>e</sup> chapitre seront résumées les impressions formulées à l'égard du  $\gamma$ OH en anesthésie.

— la deuxième partie représente une autre indication du  $\gamma$ OH: son rôle dans la réanimation des états de choc. Après le rappel de quelques données succinctes sur ceux-ci, nous ferons part de nos observations les plus typiques; et leur analyse nous permettra de conclure.

---

a) Pour simplifier nous emploierons le sigle  $\gamma$ OH.

PREMIÈRE PARTIE

---

LE 4-HYDROXYBUTYRATE DE SODIUM

---



## CHAPITRE PREMIER

---

### HISTORIQUE DU 4-HYDROXYBUTYRATE DE SODIUM

---

L'historique du  $\gamma$ OH se superpose à celui de l'acide gamma-amino-butyrique (G.A.B.A.).

En 1910, les chimistes notent la présence d'un intermédiaire nouveau du métabolisme des glucides: le GABA.

Peu de temps après, ACKERMANN et KUTSCHER découvrent qu'un organisme vivant peut fabriquer cette substance à partir de l'acide glutamique.

Mais ce n'est qu'en 1950 que ROBERTS et AWAPARA s'aperçoivent simultanément que le GABA est en quantité importante dans le système nerveux central des mammifères. Ils précisent aussi le métabolisme du GABA: celui-ci prend naissance lors d'une réaction pratiquement irréversible, par décarboxylation de l'acide glutamique.

En 1957, PURPURA, IWAMA et JASPER observent qu'en application directe sur le cortex du chat, le **GABA inhibe l'activité électrique et les réponses du cortex.**

Cette observation fut rapprochée de celle de FLOREY montrant l'inhibition du neurone stretch-receptor de l'écrevisse par un « Facteur I » se trouvant dans le système nerveux central des mammifères.

HAYASHI, KILLAM et BAIN confirment que le GABA est en grande partie responsable de l'activité du Facteur I.

En 1957, GRUNDFEST montre que le GABA bloque de façon prédominante les synapses « excitateurs » du cerveau: **c'est un inhibiteur des excitateurs.**

PURPURA, IWAMA et JASPER, lors de leurs expériences sur le chat, n'observent aucun changement après administration parentérale. Donc le **GABA ne passe pas la barrière hémato-méningée**, interdisant ainsi son administration par voie périphérique.

On chercha à transformer la molécule du GABA afin d'obtenir un corps ayant la même qualité d'inhibiteur central physiologique, et actif par voie périphérique.

C'est ainsi que l'équipe de H. LABORIT a cherché quelle pourrait être l'activité pharmacologique de l'acide butyrique lui-même et des différents acides obtenus par remplacement d'un H du carbone 4 (ou  $\gamma$ ) par des substituants tels que -OH, -SH, -Cl.

En 1960, H. LABORIT et Coll. découvrent le corps répondant aux conditions exigées : l'acide 4-Hydroxybutyrique ou  $\gamma$ OH.

---

## CHAPITRE II

---

### RAPPEL SUCCINCT DU METABOLISME DES GLUCIDES ET DES LIPIDES METABOLISME ET MODE D'ACTION DU 4-HYDROXYBUTYRATE DE SODIUM

---

#### 1. Métabolisme des lipides.

La  $\beta$  oxydation des acides gras fournit des fragments en  $C_2$  qui se combinent au Coenzyme A pour donner l'acétyl CoA. Les hydrogènes libérés sont fixés par la FAD et le DPN (respectivement Flavine Adénine Dinucléotide et Diphosphonucléotide).

L'acétyl CoA a des destinées variées :

- 1) il peut s'unir à lui-même pour donner un butyryl CoA, premier élément de la synthèse des acides gras.  
H. LABORIT pense que le  $\gamma$ OH peut se transformer en butyrylCoA avec oxydation simultanée du TPNH en TPN (triphosphopyridine, nucléotide).
- 2) L'acétyl CoA peut entrer dans le cycle de Krebs en se condensant avec l'acide oxaloacétique.
- 3) le foie fabrique des corps cétoniques à partir de cet acétyl CoA ; lorsque l'utilisation périphérique ne peut plus compenser la production hépatique de corps cétoniques, une cétose s'instaure (35).

#### 2. Métabolisme des Glucides.

— La glycolyse se fait suivant deux voies :

- a) Voie métabolique d'Emden-Meyerhof, Krebs.

Elle transforme le glucose-6Phosphate en acide pyruvique. Son fonctionnement nécessite la réduction du DPN en DPNH, celui-ci revient à l'état oxydé grâce à la chaîne des transpor-

teurs. Si cette dernière est insuffisante, en particulier dans le travail musculaire intensif, l'accepteur d'hydrogène du DPNH est alors l'acide pyruvique qui donne de l'acide lactique.

En présence d'oxygène, l'acide pyruvique est oxydé complètement dans le cycle tricarboxylique (cycle de l'acide citrique ou de Krebs).

Cette voie est une suite de réactions oxydatives; ainsi une mole de glucose fournit 30 liaisons riches en énergie ATP. Elle sera utilisée quand l'environnement de l'individu appellera de la part de celui-ci une dépense d'énergie.

La voie d'Embden-Meyerhof, Krebs est donc la voie d'éveil.

b) Voie oxydative directe (voie des pentoses) de Warburg-Dicken-Lipmann.

Le glucose peut être oxydé complètement dans une voie aéro-biotique la voie oxydative directe, totalement indépendante de la précédente. D'une part, le glucose-6-Ph donne du fructose après avoir fourni du ribose indispensable à la synthèse de l'acide malique. D'autre part le fructose peut redonner du glucose, cette voie se révèle ainsi très économique.

Elle assure, par l'intermédiaire de la **réduction du TPN en TPNH**, la **lipogénèse** par transformation du crotonyl CoA en butyryl CoA sous l'action du TPNH. C'est donc la voie du sommeil.

H. LABORIT pense aussi que cette voie assurerait la mise en charge potassique de la cellule. Elle serait la « pompe à potassium ».

— Régulation de ces deux voies.

Le cycle de Krebs nécessite pour son entretien l'apport d'acide oxalo-acétique. A cette fin l'acide pyruvique est carboxylé et s'associe à l'acide malique. Cette carboxylation s'accompagne de l'oxydation du **TNPH en TPN**, dont l'augmentation oriente le glucose 6 Ph dans la voie oxydative directe. Il s'agit donc d'un mécanisme biologique par lequel le travail et l'énergie libérés par un organisme qui réagit à l'environnement, seraient eux-mêmes les facteurs conditionnant secondairement et par rétroaction la mise en réserve de substrats nécessaire à la libération de travail (30).

En résumé, le  $\gamma$ OH oxyde le TPNH en TPN.

le TPNH oriente le glucose 6Ph vers la voie E.M.K.

le TPN oriente le glucose 6Ph vers la voie oxydative directe.

### 3. Métabolisme du $\gamma$ OH.

Tandis que chez l'animal normalement alimenté et chez le malade recevant un apport glucidique suffisant H. LABORIT et Coll. (20) n'ont jamais pu mettre en évidence de corps cétoniques dans les urines, par contre chez le rat à jeûn ils en ont trouvé en plus grande abondance dans le lot d'animaux recevant du  $\gamma$ OH que dans le lot de ceux qui recevaient une ration calorique identique en glucose et de ce fait largement insuffisante.

Ces auteurs proposent l'interprétation suivante :

Chez le rat à jeûn ce sont les graisses qui fournissent le fragment en  $C_2$ . Le fonctionnement du cycle de Krebs est déficient à cause de l'absence de glucides et le  $\gamma$ OH ne peut pas écouler complètement dans le cycle tricarboxylique les fragments en  $C_2$  résultant d'un  $\beta$  oxydation sans doute partielle; ces fragments apparaissent sous forme de corps cétoniques dans les urines.

De l'étude du  $\gamma$ OH avec les carbones radioactifs en position 1 et 4, S. WALKENSTEIN (40) conclut que le  $\gamma$ OH subit la  $\beta$  oxydation. OSTIEUX, de Lille (25), a recherché les variations de concentration en acides aminés dans le cerveau des animaux ayant reçu du  $\gamma$ OH: les premiers résultats de l'électrophorèse semblent montrer l'apparition d'un aminoacide basique non caractérisé, migrant à côté du GABA, lequel ne paraît pas influencé. Par ailleurs on note une augmentation de l'acide glutamique.

D'après M. WOLLEMAN et T. DEVENYE (44) le  $\gamma$ OH est déshydrogéné par des extraits purifiés de cerveau et après administration de  $\gamma$ OH l'augmentation minime de GABA observée dans le cerveau pourrait être la conséquence d'une transamination à partir de la semi-aldéhyde succinique.

**15 % seulement de la dose injectée** est éliminée par le rein, et dans les 5 heures qui suivent son injection. Le  $\gamma$ OH est donc en grande partie métabolisé.

Le  $\gamma$ OH est un substrat. En effet, nous verrons que le temps de latence d'obtention des effets est important alors que les quantités utilisées ne sont pas négligeables.

BESSMAN aux U.S.A. a montré que le  $\gamma$ OH est une molécule physiologique présente dans le cerveau à l'état normal.

Il est à remarquer que les thérapeutiques introduites depuis une dizaine d'années en anesthésie et en réanimation: neuroplégiques, insuline + glucose, apport potassique, restriction sodée, cytochrome C,  $\gamma$ OH, ont toutes en commun la propriété de stimuler l'entrée du glucose 6Ph dans la voie des pentoses, voie sur laquelle l'énigmatique

**« pompe à potassium » paraît bien être branchée ; voie du repos cellulaire, de la repolarisation, de la mise en charge de la molécule d'Hydrogène, voie du sommeil physiologique, de la lipido et de la lactogénèse, voie antiacidotique et alcoolisante, hypothermisante parce qu'endergonique (H. LABORIT. 30).**

L'inhibition centrale serait la plus complète, si l'orientation du métabolisme vers la voie oxydative directe est due au blocage du cycle tricarboxylique : barbiturates. L'action tranquilisante serait liée à l'action stimulante sur V.O.D., combinée à un léger degré d'inhibition de la chaîne des transporteurs : neuroplégique d'où maintien de la conscience.

**L'action hypnogène pure et longtemps réversible serait liée à une action à peu près exclusive en faveur de la voie oxydative directe :  $\gamma$ OH (H. LABORIT).**

---

### CHAPITRE III

---

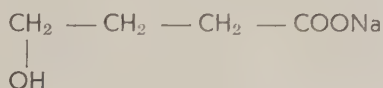
#### PHARMACOLOGIE DU 4-HYDROXYBUTYRATE DE SODIUM

---

##### Propriétés physiques et chimiques.

C'est une poudre blanche soluble dans l'eau, stable et non irritante pour la veine; elle se mélange sans précipiter avec la plupart des drogues utilisées couramment en anesthésie.

C'est le sel d'un acide gras à chaîne courte.



##### Toxicité.

Sa toxicité aiguë est faible :

Toxicité chronique.

L'administration quotidienne pendant 70 jours d'un dixième de la DI50 à des rats n'a montré aucune différence avec le lot d'animaux témoins.

Chez l'homme la posologie est de l'ordre de 50 à 60 mg/kg par voie intraveineuse, soit 3 % de la DI50 chez l'animal.

##### Action sur certaines constantes physiologiques

##### Kaliémie.

Le  $\gamma\text{OH}$  est un des plus puissants hypokaliémisants (H. LABORIT) notion confirmée par HARMEL dans le laboratoire de KREBS (26) et par les utilisateurs du  $\gamma\text{OH}$ .

### **Réserve alcaline.**

Elle est élevée par le  $\gamma\text{OH}$ . Le sodium varie parallèlement à l'apport de ce cation dans la molécule (20).

### **Pyruvicémie.**

L'absence de son augmentation est en faveur du maintien d'un métabolisme oxydatif correct.

### **Température.**

La température rectale est abaissée chez le rat (6). H. LABORIT et Coll. (25) pensent que la chute thermique qu'ils constatent est dûe à un accroissement de la thermolyse et à une activité vasodilatatrice périphérique du produit.

### **Consommation d'Oxygène.**

Elle est peu influencée et toujours dans le sens d'une augmentation, d'après H. LABORIT (27), fait qui distingue le produit de tous les narcotiques existants et qui exprime un mode d'action cellulaire particulier.

Le  $\gamma\text{OH}$  élève l'expulsion de  $\text{CO}_2$  et diminue la ventilation, ce qui risque de créer une acidose ventilatoire. Or il est difficile, cliniquement, de diagnostiquer cet état car l'effet bradycardisant est assez puissant pour masquer l'effet tachycardisant de l'hypercapnie.

J.-M. JOUANY et Coll. (20) n'ont pas noté une modification de la consommation d'oxygène chez le rat.

La consommation d'oxygène chez les sujets endormis par du  $\gamma\text{OH}$  seul ne subit pas de modification, ou augmente de 50 à 78 Calorics (39).

## **Action métabolique**

### **Métabolisme glucidique.**

Expérimentalement, il a permis à LABORIT et Coll. de s'opposer au coma et d'améliorer passagèrement l'équilibre acido-basique (26). H. LABORIT et BUCHARD (27) ont remarqué une glycosurie et une glycémie augmentées chez les post-opérés ayant reçu du  $\gamma\text{OH}$ .

### **Métabolisme Lipidique.**

Il favorise la lipogénèse en orientant le métabolisme vers la voie oxydative directe.

Les études faites par ROSENGARTEN, H. LABORIT et B. WEBER (37) ont montré que l'administration I.V. de 4 g par jour de  $\gamma$ OH pendant 3 jours provoque une chute de la cholestérolémie plus nette lorsque le cholestérol sérique est élevé et relativement stable. Ces résultats peuvent être interprétés comme une facilitation de la lipogénèse aux dépens de la cholestérogénèse. Cette action **qui semble plus physiologique que celle d'autres agents qui font chuter la cholestérolémie par inhibition enzymatique est sans doute utilisable en thérapeutique quotidienne.**

Plus précisément, l'administration orale pendant 3 jours de  $\gamma$ OH à la dose de 1,5 g/kg chez le lapin a provoqué une augmentation très importante du cholestérol libre sérique sans modification significative des lipides totaux et du cholestérol total sérique. Le rapport cholestérol estérifié-cholestérol total est ainsi diminué.

L'ensemble des faits rapportés par les auteurs (19) plaide en faveur d'un déplacement des acides gras non estérifiés, c'est-à-dire ceux qui sont prêts à être métabolisés. Ceci expliquerait la protection du  $\gamma$ OH à l'égard de la fonction cardiaque dans des conditions anoxiques et ischémiques

La **non variation des acides gras du sérum parle en faveur d'une parfaite inhibition du syndrome réactionnel général à l'agression opératoire**; on sait que l'élévation de cette valeur est caractéristique de toute agression.

### **Métabolisme protidique.**

Effet d'épargne protidique:

B. WEBER (44) a montré que le  $\gamma$ OH intervenait dans le métabolisme azoté mais cette réaction n'est pas constante. Malgré une polyurie au cours des 2 premiers jours, la chute de poids se révèle comparable chez les animaux témoins et ceux soumis au  $\gamma$ OH.

Le  $\gamma$ OH n'a jamais entraîné de cétonurie chez l'animal normalement nourri alors qu'il aggrave la cétonurie du jeûne.

La resynthèse lipidique favorisée par le  $\gamma$ OH permet à la néoglucogénèse de fonctionner un peu plus longtemps.

**Son action d'épargne azotée devra donc être intéressante dans les délires aigus avec hyperazotémie.**

H. LABORIT, BUCHARD et Coll. (27) ont maintenu pendant 72 heures leurs opérés sous  $\gamma$ OH; **ils ont noté un catabolisme azoté considérablement réduit**, une élévation des protéines sanguines, une diminution importante de l'azotémie (0 g 20/L) alors qu'elle augmente légèrement en phase post-opératoire.

La seule conclusion possible paraît être que la réduction indiscutable et spectaculaire du catabolisme azoté ne pouvant se faire aux dépens des sucres administrés en quantité insuffisante, se réalise aux dépens des lipides.

## ACTION SUR LE SYSTEME NERVEUX CENTRAL

### CHEZ L'ANIMAL.

#### Le rat :

Le décubitus latéral est possible dès la dose de 500 mg/kg en perfusion, au bout de 20 minutes environ pour une durée moyenne de 45 mn (20). La narcose obtenue est peu profonde et est interrompue temporairement par le moindre stimulus. Cependant, à la dose d'1 g/kg par voie intrapéritonéale, on observe l'apparition de clonies. La reprise du réflexe de posture est brutale mais il subsiste une perte de l'activité motrice et une hypotonie musculaire (6).

Des doses de penthiobarbital non hypnogènes (25 mg/kg sous-cutanées) le deviennent après injection intrapéritonéale non hypnogène de  $\gamma$ OH (250 mg/kg).

Le  $\gamma$ OH possède chez le rat une activité hypnogène d'autant plus rapide, plus puissante et plus prolongée que le jeûne s'accroît. Ceci a conduit LABORIT et Coll. à penser que ce corps oriente le glucose  $\delta$ Ph vers la voie oxydative directe aux dépens de son utilisation dans la voie glycolytique anaérobie; le jeûne laissant d'autant moins de glucose utilisable dans cette dernière voie qui est celle de la vigilance.

#### Le chien :

Lorsqu'après anesthésie par le chloralose un chien donne des signes de réveil, l'injection intraveineuse de  $\gamma$ OH à la dose de 500 mg/kg entraîne un sommeil profond avec conservation des réflexes cornéens d'une durée moyenne de 5 heures. Une courte phase d'excitation légère précède un réveil très rapide. Une prémédication composée de dolosal 5 cg-Phénergan 2,5 cg injectée en deux fois, permet à la même dose, de  $\gamma$ OH de provoquer un sommeil profond apparaissant en 10 mn et durant 1 h. 30.

La potentialisation avec les neuroplégiques est suffisante pour apporter l'analgésie qui manque et permet de supprimer l'emploi d'anesthésiques généraux (20).

De hautes doses de vitamine B6 (50 mg/kg) permettent d'obtenir plus rapidement la perte de conscience.

#### Le lapin :

Le  $\gamma$ OH est légèrement moins actif chez cet animal.

### CHEZ L'HOMME.

L'homme est plus sensible au produit puisque une dose de 50 mg/kg entraîne constamment un sommeil, transformé en narcose par de faibles doses de barbituriques ou d'un analgésique, quand ce n'est pas simplement le protoxyde d'azote.

Une prémédication Prométhazine + Péthidine permet également d'obtenir une anesthésie chirurgicale stable (25).

De l'avis même des malades, l'induction de la narcose est agréable, se rapproche d'un sommeil normal (27) d'établissement très progressif.

Le  $\gamma$ OH employé seul, le malade endormi peut encore être réveillé après 5 à 8 mn par une excitation cutanée ou auditive. Quelques minutes après, les mêmes excitations peuvent provoquer une réaction motrice sans faire cesser le sommeil.

Dans un troisième temps le patient ne réagit plus aux excitations et seule l'agression chirurgicale fait naître des réflexes de défense limités.

La narcose a été aussi très justement observée par CAMPAN et Coll. (7). L'injection rapide d'une solution concentrée de  $\gamma$ OH améliore la mise en sommeil. Le patient a le temps de prendre conscience qu'il s'endort. A la fin de la somnolence, le patient exécute quelquefois une mimique typique sous forme de baillements et de battements de paupières. La venue du sommeil s'accompagne assez souvent d'activité musculaire revêtant d'ordinaire la forme de mouvements fibrillaires ou d'allure clonique intéressant n'importe quel groupe musculaire mais avec prédilection les fléchisseurs des doigts, les muscles de la face, le masséter; cette action est brève et toujours facile à interrompre par adjonction d'un agent complémentaire tel que Dolosal I.V. ou palfium à faibles doses.

**La durée du sommeil n'est pas fonction de la dose injectée, elle varie de 1 heure à 3 h. 1/2.**

Le réveil :

Il est brutal (39), (25) surtout lorsque le  $\gamma$ OH est employé seul ou avec un analgésique. En cours d'intervention, des réinjections à doses diminuées de moitié suffisent à réendormir les sujets.

Le réveil se fait avec une reprise instantanée de la sensation douloureuse d'origine opératoire. Ces faits sont moins nets lorsqu'on associe des neuroplégiques et des analgésiques au  $\gamma$ OH.

SEEBACHER (39) signale quelques agitations post-opératoires, et des crises épileptiformes généralisées avec, dans certains cas, émission d'urine; aussi recommande-t-il une prémédication comprenant des barbituriques.

**Chez l'enfant :**

L'injection pour les artériographies, de substance iodée dans les artères carotide ou vertébrale représente un risque réflexogène d'autant plus grand que le malade est plus jeune. Chez l'enfant, l'absence de spasme ou d'accident de type vagal sous  $\gamma$ OH est à souligner.

La prémédication est d'autant plus poussée que le sujet est plus jeune.

Chez l'enfant l'endormissement est instantané et ressemble par sa rapidité à l'action d'un barbiturique. La durée du sommeil est plus capricieuse et souvent plus prolongée mais sans jamais donner d'inquiétude, l'enfant restant rose, sec et respirant parfaitement bien.

### **Action sur l'activité électrique du cerveau : E.E.G.**

#### **LE LAPIN :**

Aux doses de 70-350 mg/kg, le  $\gamma$ OH donne naissance, que l'administration soit rapide ou lente, à une **désynchronisation** corticale comportant des activités de 20 à 30 coups de 100 à 150 microvolts diffuses et non organisées; et à une synchronisation électrographique lente de 4 à 6 coups exception faite pour la réticulée mésentencéphalique qui reste le siège d'activités rapides désynchronisées et de bas voltage. Ceci se distingue nettement des activités rapides du stade d'induction barbiturique par son manque d'organisation. Sur le plan clinique, on note en même temps l'apparition progressive d'une agitation motrice avec myoclonies des extrémités.

Dans les 45 à 50 mn qui suivent l'administration d'une dose totale de 2 g surviennent des crises convulsives électrocliniques avec apparition d'amples pointes à raison de 5 à 6 coups par sec. de 200 à 400 microvolts entrecoupées de quelques ondes lentes durant quelques secondes et disparaissant brusquement pour faire place à une activité moins ample sinusoïdale en fuseaux.

Les modifications constatées chez le lapin ne plaident pas en faveur d'un sommeil physiologique à cause de l'importance et du voltage des phénomènes lents. Il ne s'agit pas non plus d'un effet anesthésique puisque les stimulations auditives sont capables de supprimer l'effet hypnogène et de rétablir le réflexe de posture.

#### **LE CHIEN :**

LABORIT et Coll. (25) ont signalé l'impossibilité, avec une dose de 500 mg/kg I.V. d'obtenir chez le chien vigile une anesthésie, surtout si l'animal est muselé et attaché sur le dos. Mais si 30 à 40 mn après l'injection l'animal est détaché, il s'endort et peut être opéré. Tout se passe comme si l'état d'excitation provoqué par la contention interdisait l'effet de la drogue dont l'efficacité hypnogène n'apparaît qu'avec la disparition de toute excitation nociceptive.

**Ces effets démontrent que le  $\gamma$ OH ne déprime pas le système réticulé activateur ascendant.**

#### LE CHAT :

M. JOUVET, A. CIER, D. MONNIER et J.-L. VALATAX (21) ont étudié le  $\gamma$ OH sur 3 préparations : chat normal, chat décortiqué, chat porteur d'une coagulation du noyau « réticularis pontis caudalis ».

Ils ont noté que dans certaines conditions le  $\gamma$ OH apparaît comme étant le précurseur d'un agent neuro-humoral spécifique capable de déclencher la phase rhombencéphalique du sommeil par action au niveau du tronc.

Chez l'animal intact cette action est masquée par un effet pharmacologique qui entraîne un état de narcose et non un état de sommeil physiologique avec à l'EEG association d'ondes lentes et de signes irritatifs.

D'autre part l'activation considérable de l'EEG provoquée chez le chat par l'hydroquinone est annulée par le  $\gamma$ OH.

#### CHEZ L'HOMME :

J. SCHNEIDER et Coll. (38) notent l'apparition précoce d'activités rythmiques lentes généralisées, d'abord de type thêta, puis très rapidement du type delta monomorphe correspondant à l'état de somnolence. A ce stade fait suite celui des silences électriques et des complexes électrographiques K, correspondant à la phase anesthésique. **Il est donc abusif de parler de tracés de sommeil physiologique malgré les tendances aux rythmes lents et à la resynchronisation. Il faut remarquer aussi l'absence complète, contrairement aux anesthésiques classiques, d'une phase électrographique rapide de type barbiturique.**

Les résultats discordants que donne l'étude du  $\gamma$ OH chez l'homme et chez le lapin peuvent s'expliquer par le fait que le lapin (comme d'ailleurs le chat) est résistant au produit.

La désynchronisation initiale notée chez le lapin ne s'observe ni chez l'homme ni chez le chat; cette différence sensible est en relation avec certains caractères anatomo-physiologiques propres au lapin, celui-ci étant incapable de donner naissance aux activités rapides organisées qui caractérisent le stade d'induction barbiturique.

Le barbiturique exerce son action en premier lieu sur l'appareil réticulaire dont la dépression fonctionnelle précoce provoque une perte de connaissance et un sommeil d'apparition brutale : FRENCH et Coll. (14).

Le  $\gamma$ OH donne naissance à un état d'indifférence et d'apathie progressive, à un sommeil d'apparition tardive. Les premiers effets s'exer-

cent sur les structures thalamo-caudo-corticales et sur les systèmes associatifs et élaboratifs thalamo-corticaux comme en témoignent 1) les modifications EGG précoces que présentent ces structures au début de l'action de la drogue; 2) le blocage des potentiels évoqués enregistrés au niveau du centre médian; 3) l'évolution de la phase-surface négative du potentiel évoqué cortical.

**Le produit paraît posséder une action corticale élective.** La synergie entre le  $\gamma$ OH et les neuroplégiques est frappante et s'explique par la plus grande facilité de réaliser une inhibition corticale directe par le  $\gamma$ OH lorsque le cortex est déjà « désafférenté » de la formation réticulaire activatrice ascendante par les drogues neuroplégiques. Le Cheyne Stokes rare chez l'animal mais fréquent chez l'homme, plus hautement corticalisé, serait pour les auteurs russes STERKOW et Coll. une expression de l'inhibition fonctionnelle du cortex.

L'adrénaline peut s'opposer à son action hypnogène et hypotensive car elle agit en favorisant la vitesse des phosphorylations couplées aux oxydations sur la chaîne des transporteurs.

### **Emploi du $\gamma$ OH en psychiatrie**

LANGLOIS et Coll. (32) ont montré que le  $\gamma$ OH permet d'obtenir la sédation des états d'agitation sans les effets secondaires habituellement signalés dans les cures de sommeil dirigées sous l'influence des neuroleptiques habituels, et en particulier aucun des symptômes extrapyramidaux qui font partie du tableau clinique d'action des médicaments neuroleptiques. Dans ces cures de sommeil (14) il s'avère un produit starter remarquable qui offre le triple avantage d'amener un sommeil rapide, de permettre une réduction marquée des thérapeutiques associées, d'éviter les réactions anxieuses qui accompagnent la phase d'endormissement.

A. et H. DU COUEDIC signalent sa rapidité d'action dans un état de fureur épileptique suivi de réaction d'angoisse intense.

Mais c'est essentiellement dans les bouffées anxieuses accompagnant les phénomènes étranges et menaçants de métabolisme de l'ambiance, d'emprise d'action extérieure et d'automatisme mental qu'ils ont obtenu les résultats les plus constants et les plus spectaculaires, d'où l'intérêt formel du produit en psychiatrie. Il permet d'espérer un accrochage psychothérapique dans tous ces états où la menace de la personnalité s'accompagne d'angoisse.

### **Action protectrice contre certains agents convulsivants**

Les doses de  $\gamma$ OH conservant l'état vigile sont déjà protectrices à l'égard des convulsions dues à l'oxygène sous pression. On suppose qu'il se formerait des lypoperoxydes à partir du  $\gamma$ OH, et ceux-ci auraient un rôle à jouer dans la protection contre les radiations ionisantes et les convulsions.

D'autre part ce corps s'apparente à l'acide  $\gamma$ -amino  $\beta$ -hydroxybutyrique auquel les auteurs japonais reconnaissent une action anticomitiale du moins sur l'épilepsie centre-encéphalique.

Initialement le  $\gamma$ OH exerce des modifications d'excitabilité qui se traduisent chez l'épileptique centre-encéphalique par une facilitation épileptogène de courte durée.

Les activités  $\delta$  une fois développées, le  $\gamma$ OH fait preuve de propriétés anticonvulsivantes.

On peut penser que l'hyperkalycitie favorisée par le  $\gamma$ OH conditionne l'hyperpolarisation cellulaire qui enlèverait au neurone épileptique la possibilité de décharger de façon spontanée ou de réagir vis-à-vis d'une incitation sublimaire par une réponse paroxystique et non contrôlée (38).

Sur le plan biochimique, l'action de cette drogue est dûe à l'oxydryle qui a généralement un effet inhibiteur central quand il est placé sur une chaîne aliphatique.

### **Action sur le système neuro-végétatif**

Le  $\gamma$ OH est susceptible d'augmenter les réactions de l'organisme aux stimulations du vague, d'où l'utilité d'une prémédication atropinique, surtout chez un vagotonique.

SEEBACHER (39) signale :

- un bronchospasme serré survenu chez un asthmatique qui n'avait pas été l'objet de précautions particulières ;
- une pause cardiaque lors de la manipulation des vagues ;
- un hémispasme laryngé ne cédant pas spontanément chez une malade « vagotonique ».

La plupart des accidents vagues constatés par SEEBACHER ont été observés dans l'association  $\gamma$ OH-Palfium ; ce dernier aurait des propriétés parasympathicotoniques.

### **ACTION SUR L'APPAREIL RESPIRATOIRE**

La toxicité du produit n'est définie actuellement que par des effets dépresseurs respiratoires.

Chez le RAT BLANC :

à la dose de 750 mg/kg (6), par voie intrapéritonéale, après une phase polypnéique se développe une dépression respiratoire. Par voie orale, celle-ci n'existe pas.

Chez le CHIEN :

avec 500 mg/kg, la ventilation se ralentit, se régularise et augmente d'amplitude. Cependant la ventilation minute est généralement diminuée. Le rythme de Cheyne Stokes est rare (6). Sous Chloralose, le

rythme est très irrégulier. Le  $\gamma$ OH le régularise (20) mais avec une nette diminution de fréquence; sous l'effet du produit l'amplitude des mouvements est augmentée, la ventilation minute baisse sensiblement, la consommation d'oxygène n'est pas modifiée.

BRUE et H LABORIT (5) nous en donnent l'explication suivante :

« Si l'on admet que le réflexe de HERING-BREUER a pour point de départ les terminaisons sensibles à la distension, on comprend que l'inhibition de celle-ci entraîne la diminution de la fréquence, ou même sa disparition et le rythme de Cheyne-Stokes avec régulation ventilatoire de nature chémosensible.

Chez le COBAYE :

l'étude de la ventilation du cobaye par LAMARCHE et Coll. (31) a montré à la dose de 100 mg/kg, une augmentation de l'amplitude et la régulation des mouvements ventilatoires.

A 200 mg/kg la bradypnée est très accentuée. L'apnée est obtenue constamment à 800 mg/kg. Aucun rythme particulier n'a été noté.

Chez l'HOMME :

au cours du sommeil profond, la ventilation se ralentit, atteignant parfois 6 mouvements à la minute, mais s'approfondit parallèlement et la ventilation minute reste stable.

LABORIT et Coll. (25) ont constaté souvent un rythme de Cheyne-Stokes en rapport vraisemblablement avec une élévation du seuil de sensibilité des centres respiratoires au CO, ou avec une action corticale prédominante du produit.

En obstétrique CHARTIER et Coll. (8), à propos de 130 cas n'ont noté que 4 fois une dépression ventilatoire chez l'enfant, cette dépression a d'ailleurs cédé après 4 à 5 mn de réanimation simple. Il s'agissait de 3 cas de forceps difficiles et d'un cas où la mère avait reçu beaucoup d'opiacés.

Dans sa thèse A.-M. FRANÇOIS (16) note des résultats intéressants obtenus dans 50 cas de césariennes faites avec le  $\gamma$ OH. Celui-ci a respecté au maximum la ventilation du nouveau-né qui respire et crie immédiatement dans 70 % des cas.

SEEBACHER (39) signale une association assez eupnéique : Taractan, Palfium et 4-OH.

« Chez tous les malades qui l'ont reçue nous avons été obligés de faire une ventilation minute très importante au R.P.R. pour entretenir l'apnée; car les malades avaient tendance à reprendre spontanément leur ventilation. En fin d'intervention ils se décrochent très facilement de l'appareil en reprenant une respiration spontanée très suffisante. »

Il n'a pas noté de modification cardiovasculaire évoquant une hypoventilation (tachycardie, hypertension), ou une hyperventilation (hypotension, bradycardie).

G. LABORIT et A. KIND rapportent 39 cas d'anesthésies neuro-chirurgicales au  $\gamma$ OH. Aux doses utilisées, le  $\gamma$ OH n'a pas entraîné de dépressions ventilatoire et ils n'ont jamais constaté d'apnée (23).

F. GROUBE signale dans sa thèse (17) un cas de rythme de Cheyne-Stokes sur 750 observations.

## ACTION NEURO-MUSCULAIRE

### Chez l'animal.

#### Le RAT :

J. CAHN et Coll. (6) ont étudié l'action du  $\gamma$ OH chez des rats décérébrés.

La rigidité des membres inférieurs disparaît en 30 mn et l'effet obtenu n'est pas plus net lorsque des doses supérieures à 1 g/kg sont injectées par voie intrapéritonéale.

#### Le CHIEN :

Sur la plaque motrice J. CAHN et Coll. (6) obtiennent une réduction de l'ordre de 20 % de la réponse du muscle après administration de 500 mg/kg de  $\gamma$ OH. On observe une diminution plus durable de la réponse musculaire à la stimulation du bout central du sciatique (réflexe polysynaptique) dans des délais semblables.

Le fait que le réflexe polysynaptique soit plus nettement déprimé que la jonction neuro-musculaire plaide en faveur d'une dépression de la conduction neuronale; cependant lors d'une décurarisation spontanée, le  $\gamma$ OH provoque une recurarisation nette et durable (action sur jonction myoneuronale).

#### Le LAPIN :

A la dose de 250 mg/kg on observe des attitudes allant de l'ataxie au décubitus ventral ou semi-latéral.

Les stimulations provoquent la reprise d'un réflexe de posture pendant quelques secondes.

J. DROUET et H. LABORIT (11) ont démontré que dans la majorité des cas, le  $\gamma$ OH en application médullaire provoque une diminution d'amplitude du réflexe monosynaptique.

Cette drogue semble donc agir à deux niveaux (12) : sur les interneurons de RENSHAW par hyperpolarisation membranaire et sur la synapse fibre la motoneurone  $\alpha$  en bloquant cette synapse facilitatrice.

#### Chez l'HOMME :

L'atonie due au  $\gamma$ OH porte avant tout et très rapidement sur le masséter, les muscles faciaux et pharyngés.

On note très tôt une chute de la mâchoire et de la langue importante. L'intubation est facile mais la sonde n'est pas toujours bien tolérée, provoquant quelques secousses de toux au début.

Mais cette atonie paraît moins évidente en chirurgie abdominale, dans ce cas il n'y a pas de diminution significative des doses de curarisant utilisé.

Pour J. DU CAILAR, le  $\gamma$ OH paraît présenter un effet de renforcement vis-à-vis de l'activité des curarisants curarimimétiques. Par contre il possède un effet anticurare vis-à-vis des curarisants acétylcholinomimétiques dont il réduit en particulier le temps d'apnée.

Les réflexes laryngotrachéaux ne sont pas toujours bien déprimés mais ils ne sont pas exacerbés comme on peut le voir avec les barbituriques. Le bronchospasme semble favorisé dans l'association avec un cocktail lytique (39).

L'état d'atonie musculaire très poussée constaté chez l'animal se retrouve à un moindre degré chez l'homme du fait sans doute d'une posologie plus réduite. Dans certaines interventions chirurgicales portant sur l'étage sus-mésocolique, un curare à action fugace suffit en général à provoquer le silence abdominal temporairement exigé (27).

On peut invoquer à l'origine de la myorésolution une inhibition du stretch-réceptors des fuseaux musculaires entraînant une diminution ou une suppression du réflexe myotatique (5).

H. LABORIT et Coll. ont montré que le groupement OH lié à une chaîne aliphatique a des propriétés d'inhibition centrale et myorésolutive, ce qui est le cas du  $\gamma$ OH (28).

Il est à remarquer que le relâchement musculaire important sous analgésie concomitante a une haute protection contre certains agents convulsivants.

## **ACTION DU GAMMA OH SUR L'APPAREIL CARDIOVASCULAIRE**

### **CHEZ L'ANIMAL.**

#### **Le Chien :**

H. LABORIT et Coll. rapportent : 1°) qu'une dose de 500 mg/kg (25) en dehors d'une légère diminution immédiate et passagère à l'injection intraveineuse rapide, entraîne une augmentation faible mais progressive de la pression artérielle, tandis que le rythme cardiaque se régularise et s'accélère. JOUANY et Coll. (20) ont noté une bradycardie nette au bout d'un certain temps.

2°) qu'avec une dose de 2 g/kg progressivement injectée par fractions successives, il était possible d'obtenir une diminution de la tension artérielle d'installation progressive. La novocaïnisation des sinus carotidiens n'a pas entraîné d'hypertension.

Des expériences de CAHN et Coll. (6) il affert qu'après l'hypotension artérielle provoquée par irritation du vague au cou, le  $\gamma$ OH augmente notablement la pression artérielle pendant 30 mn et élève la consommation en oxygène du myocarde.

A pression artérielle normale, dans tous les cas le débit cardiaque est réduit après administration de  $\gamma$ OH. Et dans 3 cas sur 4 la résistance vasculaire est augmentée de 50 %. Après l'injection rapide de 200 mg/kg de  $\gamma$ OH au niveau de la saphène du chien, LEBARS et SABATIER (39) :

- l'excitation du X, au lieu d'une simple bradycardie, provoque l'arrêt cardiaque ;
- l'injection d'adrénaline détermine une bradycardie réflexe au lieu d'une simple hypertension.

Les effets inverses ont pu être obtenus en augmentant les doses.

### **Le Lapin :**

A la dose d'Ig (4) le  $\gamma$ OH provoque une hypotension brutale suivie d'un retour progressif à la pression de départ où même d'une légère hypertension. L'hypotension n'est pas influencée par la section des vagues, ce qui paraît indiquer qu'elle n'est pas la conséquence d'une excitation du centre bulbaire du X.

J. DROUET et H. LABORIT ont observé une hypertension artérielle immédiate, parfois discrète, d'une façon constante à l'injection de  $\gamma$ OH.

Les essais d'injection d'Ig/kg de  $\gamma$ OH sur 25 lapins ont montré à F. BRUE et Coll. (5) que l'hypotension initiale s'accompagne très souvent d'une arythmie avec extrasystoles ventriculaires nombreuses ; cette arythmie cède dès l'injection de KCl. Elle ne se produit pas lorsque KCl est injecté avec le  $\gamma$ OH (50 mg/kg). Au cours de la remontée de la pression artérielle à un chiffre voisin de celui de la pression initiale, on constate une augmentation nette de la différentielle.

D'autres injections de  $\gamma$ OH reproduisent le même phénomène mais la pression artérielle s'abaisse progressivement ; la dose minima de  $\gamma$ OH nécessaire pour obtenir cette hypotension est de 1 g/kg. Son installation est empêchée ou retardée par l'hypoventilation (conservation de la sensibilité chimique sinu-carotidienne) alors que l'animal n'est pas cyanosé ; au contraire ses muqueuses présentent une coloration rose particulièrement nette.

**Tout se passe comme si le débit cardiaque était augmenté dans un lit artériel en complète vaso-dilatation.**

Pour des doses massives du produit, une hypotension profonde apparaît après une section haute de la moëlle, montrant ainsi que l'action du  $\gamma$ OH s'étend aux centres médullaires.

L'anesthésie sinu-carotidienne bilatérale à la novocaïne, constamment hypertensive chez l'animal intact, inhibe les chemo et les baro-récepteurs. Sur un animal correctement ventilé, l'inhibition de ceux-ci prédomine, d'où l'hypertension. Après  $\gamma$ OH, cette anesthésie n'est plus hypertensive, ce qui montre que les baro-récepteurs sont déjà inhibés par la drogue. Par contre, l'asphyxie demeure hypertensive après  $\gamma$ OH, et la sensibilité des chemo-récepteurs est donc conservée par le  $\gamma$ OH.

#### Etude sur l'oreillette isolée :

L'étude expérimentale a été faite sur le cœur isolé de lapin.

a) Pour H. LABORIT (25) le  $\gamma$ OH n'a pas d'action à 37°. Par contre la drogue permet le maintien de contractions rythmées efficaces (qui normalement s'arrêtent à 18° c) pour des températures de 5 à 10° c.

b) J. CAHN et Coll., dans les mêmes conditions expérimentales trouvent qu'à la dose de 500 mg le  $\gamma$ OH provoque une diminution de fréquence de 12 % maxima d'emblée et d'assez courte durée.

A la dose d'Ig elle est de 23 %, 1 mn après l'injection du produit mais la normalisation s'effectue dans les mêmes délais.

L'abaissement du bain entre 29 et 30° modifie sensiblement ces phénomènes :

A la dose de 500 mg une phase d'accélération de fréquence d'une durée de 15 mn succède à la phase dépressive réduite à 5 mn.

A la dose d'Ig le chronotropisme est d'emblée positif.

A partir d'Ig on note une phase dépressive de 4 mn faisant place, dans la majorité des cas, à une phase d'inotropisme positive durable.

Sous l'influence de la température :

La phase dépressive est supprimée et la force des contractions est augmentée.

#### La Souris :

Action sur le cœur.

Dans les expériences de M. HEROLD, O. KABACOFF (19), le  $\gamma$ OH double pratiquement le temps de survie du cœur dans des conditions anoxiques. Dans leur conclusion il est noté que les faits expérimentaux, après étude du temps de fonction du cœur, sous l'effet de divers agents découplants, **plaident en faveur de l'utilisation du  $\gamma$ OH par le cœur**, du moins tant que l'oxydation dans les phases du cycle de l'acide citrique est encore possible.

La prolongation de survie est supprimée par le 2-4 dinitrophénol et la thyroxine, et renforcée par l'hydroquinone.

Les mêmes auteurs ont montré que le  $\gamma$ OH en administration unique est capable chez la souris d'augmenter proportionnellement à la dose administrée, le temps de fonction du cœur sous anoxie curarique et le temps de survie en asphyxie hypercapnique.

### **Le Cobaye :**

Action sur le cœur isolé du cobaye.

Le remplacement du liquide de perfusion par un autre de même composition mais additionné de 400, 600 et 800 mg/l de  $\gamma$ OH détermine sans temps de latence une diminution d'au moins 50 % de l'amplitude des mouvements enregistrés.

Action sur le cœur suspendu du cobaye.

Aux doses de 50 à 100 mg/kg les effets sont variables ; pour des doses plus fortes la diminution d'amplitude est constante ; à la dose d'1g/kg s'est produit un arrêt cardiaque en 1 mn.

B. WEBER et C. BARON (44) ont émis l'hypothèse que les variations de l'amplitude contractile du cœur in situ traduisent plus l'adaptation du myocarde aux conditions circulatoires périphériques que l'action du produit sur le myocarde lui-même, opinion renforcée par le fait que, sur un animal en hypotension franche, le  $\gamma$ OH injecté à la même vitesse et dans les mêmes conditions que dans les autres protocoles a provoqué une élévation de la pression artérielle transitoire accompagnée d'une diminution du processus de base avec augmentation de l'amplitude de la contraction.

Or LE TERRIER, BARON et coll. (33) ont montré que le  $\gamma$ OH augmente le débit hépatique. Il est donc probable que, dans ce cas, un retour veineux plus important a permis un meilleur remplissage des cavités cardiaques sans que la valeur de la contraction maxima soit modifiée, les résistances périphériques n'étant pas augmentées.

A la dose de 200 mg/kg les valeurs de la minima et de la maxima diminuent après un temps de 10 sec., de 25 à 40 % et s'y maintiennent pendant 30 sec.

A 400 mg la chute tensionnelle immédiate est plus marquée, variant entre 40 et 60 %, et la différentielle se pince.

Le retour à des valeurs inférieures à celles du départ se fait en 2-3 mn.

A 2 g/kg l'arrêt cardiaque est obtenu.

En injection rapide les auteurs constatent une bradycardie avec allongement de l'espace QT, l'apparition d'extrasystoles et l'augmentation de l'onde T en amplitude.

Les faits expérimentaux précédemment décrits montrent que l'action du  $\gamma$ OH sur la pression artérielle varie avec l'espèce envisagée : **hypotension chez le lapin et le cobaye, hypertension parfois chez le chien.**

Mais H. LABORIT et F. BRUE (5) ont pu montrer que **l'action tensionnelle était le résultat d'une action inhibitrice par surpolarisation sur les centres vasoconstricteurs supérieurs et médullaires d'une part et sur les barorécepteurs d'autre part.**

Chez le lapin et le cobaye, dont la formation réticulaire est peu active, l'inhibition centrale prédomine.

Dans les autres espèces, c'est l'action sur les barorécepteurs qui l'emporte, d'où l'hypertension inconstante et d'autant plus visible que l'excitation réticulaire consécutive à l'agression chirurgicale ou traumatique est plus intense et moins bien contrôlée par la neuroplégie concomitante.

#### ACTION SUR L'ELECTROCARDIOGRAMME.

J. CAHN et coll. (6) ont noté de façon constante la disparition de toutes les modifications de l'EEG constatées sous anesthésie chloralose telles que : augmentation de l'amplitude de l'onde K, décalage du segment ST.

M. LAMARCHE et coll. (31), à la dose de 100 mg/kg en injection intraveineuse rapide chez le cobaye, n'ont pas noté de modifications de l'ECG. L'injection de 200 mg/kg entraîne une bradycardie sinu-sale après apparition d'extrasystoles polymorphes, un allongement de QT associé à une augmentation d'amplitude des ondes T d'importance variable suivant les animaux avec normalisation 30 mn après l'injection. La dose de 400 mg/kg laisse persister le rythme sinusal, mais une bradycardie importante apparaît. Les ondes T deviennent larges et négatives.

Administré en perfusion lente, on n'a pas observé d'anomalie notable du tracé ECG en dehors de quelques extrasystoles ventriculaires et d'une très discrète bradycardie.

L'injection de 500 mg/kg chez le chien n'a donné aucune anomalie notable du tracé ECG (LABORIT et coll) (25).

CAHN et coll. (6) ont étudié l'action du  $\gamma$ OH sur la nécrose cardiaque provoquée par l'isopropyl-artérénol chez une dizaine de rats ; celui-ci n'a provoqué l'apparition de signes ECG que dans 20 % des cas. L'indice moyen d'atteinte ECG est de 1,5 au lieu de 3,4. Les résultats ont été confirmés par M. HEROLD et coll. (19).

#### ACTION SUR LA VASOMOTRICITE.

L'étude du  $\gamma$ OH sur le choc a été faite par LETERRIER, LABORIT et coll. (33). Chez le lapin ; l'injection de  $\gamma$ OH, même poussée lentement et à doses fractionnées possède un effet hypotenseur passager.

Sur l'animal choqué, l'utilisation unique de ce corps est franchement dangereuse. Elle entraîne une hypotension accompagnée d'une augmentation du débit splanchnique. L'injection d'hydroquinone (légèrement vasoconstrictive) suivie par des injections lentes et à doses fractionnée de  $\gamma$ OH amène dans tous les cas d'excellents résultats

sur la tension artérielle et le débit splanchnique, alors que l'injection de glucose hypertonique n'améliore pas la tension artérielle.

L'étude de la perfusion de  $\gamma$ OH dans l'artère fémorale du membre postérieur du chien à débit constant faite par LEBARS et BOUSICAUX (39) montre qu'une dose de 2 mg a une légère action vasodilatatrice qui se révèle plus nette à la dose de 5 mg. Cette action est fugace, elle ne dure que 30 sec.

Le débit artériel de la patte isolée du rat est augmenté de 23 % (41) après injection de 50 mg de  $\gamma$ OH, mais l'administration antérieure de 100 mg de chlorure de cuivre s'y oppose.

L'interprétation donnée par L. TORELLI et E. SUMAN est la suivante : le  $\gamma$ OH n'active pas la V.O.D. par action directe sur les déshydrogénases, mais il agit en diminuant le rapport NADPH/NADP, il utilise du NADPH dans la lipogénèse avec relance consécutive de la VOD. Mais lorsque les déshydrogénases sont bloquées par le chlorure de cuivre il n'est plus possible d'observer une activation de la V.O.D. mais seulement une diminution de NADPH avec augmentation du potentiel Redox et sortie du potassium intracellulaire.

## CHEZ L'HOMME.

RICARDO SAMAYOA DE LEON et coll. (36) rapportent 100 essais cliniques du  $\gamma$ OH ; ils ont noté l'installation d'une bradycardie stable à 20 % de la valeur normale en 20 mn indépendamment du type d'intervention et de la durée de l'anesthésie. Les altérations ECG antérieures ne sont pas modifiées.

Les expériences de FEBVEY, rapportées par FRANÇOIS A.-M. (16), faites à propos de l'anesthésie, au  $\gamma$ OH de 50 césariennes ont montré 11 fois sur 50 une chute tensionnelle de 1 à 2 cm de mercure dès l'injection et très souvent il se produit une poussée hypertensive au moment de l'incision. Une bradycardie nette a été notée 3 fois sur 50 malgré l'utilisation en prémédication d'un vagolytique et de la gallamine comme curarisant.

LABORIT et BERTHARION tentent d'expliquer la réaction hypertensive à l'incision<sup>e</sup> : l'étude stéréotaxique des potentiels évoqués cérébraux montre qu'il inhibe électivement le cortex mais libère la rétículo ; si l'agression chirurgicale ou émotionnelle n'est pas contrôlée par un neuroleptique inhibiteur réticulaire, une poussée hypertensive peut quelques fois être notée.

Les mêmes observations sont relatées dans la thèse de SEEBACHER (39). La pression différentielle est augmentée fréquemment. En outre, à un opéré au poulx imprenable l'injection de 4 g de  $\gamma$ OH a permis une remontée immédiate de la tension artérielle avec poulx périphériques perçus.

Est aussi cité le cas d'un opéré choqué pour lequel il a été possible de maintenir la pression artérielle à 10 avec 8 g de  $\gamma$ OH, et d'observer une poussée à 22/8, au moment de la manipulation, le pouls s'étant stabilisé à 75.

Dans l'association  $\gamma$ OH-Taractan-Palfium, le  $\gamma$ OH s'est opposé à l'hypotension et à la tachycardie dues au Taractan, il en a été de même dans l'association  $M_3$ -Plégicil Dolosal Phénergan.

Le  $\gamma$ OH s'oppose à l'hypertension faisant suite à la rachianesthésie.

F. GROUBE, dans sa thèse, note qu'aux moments de l'intervention réputés les plus choquants aucune altération du pouls ni de la tension artérielle n'est observée après anesthésie au  $\gamma$ OH en gériatrie.

Employé dans une centaine de cas, à la dose de 3 à 10 g, il a permis à LABORIT (27) et coll. d'observer les phénomènes précédemment décrits. Le pouls a pu atteindre 46 pulsations/mn et devient ample. Pour ces auteurs, cette action cardiovasculaire est d'autant plus frappante sous neuroplégie que jusqu'ici la **tachycardie provoquée par les lytiques variés était un phénomène qu'aucune action pharmacologique n'avait réussi à contrôler.**

La stabilité tensionnelle s'accompagne d'une insensibilité à l'action des ganglioplégiques tels que la pendiomide. La circulation capillaire est excellente.

#### ETUDE ELECTROCARDIOGRAPHIQUE.

G. LABORIT, A. LARCAN, A. KIND (22), ont apporté 47 observations de malades neurochirurgicaux chez lesquels il a pu être pratiqué un contrôle ECG, et qui ont tous eu comme narcotique d'induction du  $\gamma$ OH complété par une neuroplégie analgésique. Dans le premier groupe comprenant 8 malades porteurs d'altérations diverses, il n'a été observé aucune anomalie secondaire à l'emploi du  $\gamma$  OH.

Dans le deuxième groupe concernant les sujets dont l'ECG était initialement normal, les anomalies sont minimales : allongement de PQ, onde T plate  $\pm$  négative, dépression curviligne ST.

Les altérations de l'ECG, observées chez 11 malades ayant nécessité une hibernation, sont plus accentuées que dans le premier groupe. Elles sont comparables à celles observées en l'absence de  $\gamma$ OH au cours de toute hypothermie. Elles s'accompagnent souvent d'une hypokaliémie, et l'apport de K a permis de rétablir un tracé normal.

Ces modifications ont été confirmées par DU CAILLAR et HERAIL (13).

**Dans des conditions normales, on peut donc reconnaître au  $\gamma$ OH une action hypotensive initiale inconstante suivie d'une remarquable stabilité de la pression artérielle à des chiffres légèrement supérieurs aux chiffres pré-opératoires. Son action hypertensive s'accompagne d'une bradycardie et d'une action vasodilatatrice périphérique (LEBARS).**

Nous allons résumer les hypothèses émises pour expliquer :

### 1°) LA VASO-DILATATION.

Son explication est donnée par LABORIT.

Le tonus des fibres musculaires striées lisses ou cardiaques dépend de l'association ou de la dissociation de l'actine et de la myosine ;

il s'élève avec la diminution du rapport  $\frac{[Ki]}{[Ke]}$  et s'abaisse dans le

cas contraire. Le fait que le  $\gamma OH$  augmente ce rapport, explique la vasodilatation et l'hypotension initiale.

### 2°) LA BRADYCARDIE.

Elle est peut-être en rapport avec l'inhibition des terminaisons sensibles de l'oreillette responsables du réflexe de BAINBRIDGE, par un mécanisme analogue à celui du Gaba dans son action sur les « stretch-récepteurs » (H. LABORIT).

D'autre part H. LABORIT et HUGUENARD (29) ont attribué le tonus cardiovasculaire au potentiel transmembranaire des fibres musculaires du cœur et des vaisseaux.

Le groupe de SODI-PALLARES (40) a défini comme thérapeutique polarisante celle qui vise à corriger les perturbations des équilibres ioniques cellulaires en favorisant l'entrée du potassium à l'intérieur de la cellule.

Au cours de différentes cardiopathies la fibre myocardique perd du potassium. Le  $\gamma OH$  pourrait donc représenter une substance polarisante de la fibre myocardique **en augmentant le Ki, ceci expliquerait son action toni-cardiaque**, alors que les diurétiques de la série des thiazides, des doses excessives de corps digitaliques et de substances antiarythmiques dépolarisent la fibre myocardique ; (ces corps ne sont en fait pas dépourvus de toxicité).

### 3°) L'HYPERTENSION.

Sa principale cause serait une inhibition des barorécepteurs sinu-carotidiens associée à une action toni-cardiaque. L'hypertension post-opératoire, facilement réduite par l'hydergine est expliquée par H. LABORIT :

Au moment où l'effet des drogues neuroplégiques s'estompe, l'arc réflexe sous-cortical étant rétabli alors que son contrôle cortical est encore sous l'action inhibitrice du  $\gamma OH$ , les influx nociceptifs prenant naissance dans la région opératoire sont générateurs d'une libération réflexe d'adrénaline.



## CHAPITRE IV

---

### LE 4-HYDROXYBUTYRATE DE Na EN ANESTHÉSIE

---

Nous allons résumer dans ce chapitre les différents avis donnés sur l'emploi du  $\gamma$ OH en anesthésie.

Les principaux résultats de l'utilisation du  $\gamma$ OH ont été apportés d'une part par H. LABORIT et ses collaborateurs J.-M. POUANY, B. WEBER, d'autre part par G. LABORIT, P. HUGUENARD, A. KIND.

Des résultats de ces travaux, nous présenterons uniquement ceux réunis par J. STREE, dans sa thèse faite sous la direction de G. LABORIT et A. KIND, qui résument bien en effet l'ensemble des résultats obtenus par les premiers utilisateurs.

Dans le premier groupe de 472 cas d'anesthésie pour des examens radiologiques chez des malades dans un état précaire, le  $\gamma$ OH a été employé seul à raison de 4 g par doses fractionnées de 2 g après une prémédication comportant un barbiturique, le supponembutal ; un analgésique, la péthidine ; un antihistaminique, la prométhazine.

Le sommeil a été suffisant, l'intubation possible sans curarisant, et le réveil fut complet sans effet secondaire désagréable.

L'intérêt de l'association : 2 g  $\gamma$ OH-0,50 g de penthiobarbital sur le  $\gamma$ OH seul est d'obtenir un sommeil immédiat qui permet aux opérateurs d'intervenir rapidement.

Dans un deuxième groupe concernant des cas de chirurgie d'exérèse, les auteurs ont ajouté un mélange neuroplégique : lévopromazine 25 mg, xylocaïne à 20 % 0 g,80, qui permet d'attendre les 10 mn nécessaires au  $\gamma$ OH pour entraîner le sommeil et le relâchement musculaire. L'intubation sans curarisant est possible et facilitée après pulvérisation de la glotte à la tétracaïne, avant même l'action de la neuroplégie.

Il est parfois utile d'adjoindre chez les malades résistants de toutes petites doses de pyrrolamidol (palfium) 2 à 5 mg.

Dans un troisième groupe d'interventions cérébrales vasculaires sous hibernation, ils procèdent comme suit : prémédication-neuroplégie 2 fois 4 g de  $\gamma$ OH, puis le refroidissement est mis en route. Il est exceptionnellement nécessaire d'utiliser une perfusion de thiofanium (arfonad). Le  $\gamma$ OH facilite grandement la chute thermique.

Les auteurs insistent sur ses **qualités d'atoxicité**, précisent que la narcose légère due au  $\gamma$ OH **n'est pas un inconvénient car son action peut être complétée facilement par des drogues à action neuroleptique ou analgésique**.

Ils ont remarqué l'absence de dépression respiratoire et cardiovasculaire, la facilité avec laquelle les malades endormis avec le  $\gamma$ OH sont adaptés au rythme d'un respirateur artificiel malgré une ventilation spontanée conservée. Ils ont été satisfaits du  $\gamma$ OH pour l'anesthésie dans deux cas d'hypertension supérieure à 20.

Dans sa thèse, faite sous la direction de P. HUGUENARD, J. SEEBACHER note les conclusions suivantes à propos de 50 anesthésies au  $\gamma$ OH :

Le  $\gamma$ OH seul employé après prémédication procure une narcose de mauvaise qualité : **endormissement difficile, clonies, céphalées consécutives**.

Le  $\gamma$ OH associé au palfium après prémédication (dolosal-phénergan I.M.) nécessite une curarisation de tous les malades de chirurgie abdominale, à des doses équivalentes employées dans d'autres méthodes.

Un malade s'est réveillé brutalement sur la table 3 h 30 après le début de l'anesthésie.

Ils signalent deux cas d'hémipasmes laryngés ayant cédé à l'injection de Flaxédil.

De leurs expériences, il apparaît que le  $\gamma$ OH n'a pas d'action myo-résolutive et analgésiante. La réfrigération ne leur a pas semblé facilitée par l'adjonction de  $\gamma$ OH.

Envisageons les résultats des 100 observations notées par F. GROUBE (17) dans sa thèse faite sous l'autorité de MECZ et PARSEMAIN-ZANDOTTI.

Le  $\gamma$ OH dispense de pethotal dans 90 % des cas. Son utilisation ne peut être envisagée que dans le cadre d'une anesthésie combinée.

La diminution des incidents (agitation lors de l'induction) est obtenue en associant du penthotal à la dose de 10 cg au  $\gamma$ OH. La dose totale de  $\gamma$ OH influe sur la durée du sommeil sans modifier sa profondeur. C'est une drogue à tendance hypertensive. Une apnée prolongée peut être obtenue facilement grâce à la facilitation des ventilations par le  $\gamma$ OH.

Les suites opératoires sont souvent spectaculaires en raison de l'épargne protidique.

Le  $\gamma$ OH leur paraît avoir de bonnes indications tout particulièrement chez le vieillard et en chirurgie hépatobiliaire, en raison de son rôle métabolique favorable et de son atoxicité.

Récemment A.-M. FRANÇOIS (16) a rapporté les résultats d'un travail de la clinique obstétricale de l'Hôpital Edouard-Herriot (chef de service : Professeur PIGEAUD) et du département d'anesthésie et de réanimation (Professeur agrégé R. DELEUZE) à propos d'une cinquantaine de césariennes.

Ces résultats montrent que le  $\gamma$ OH présente des avantages appréciables en anesthésie obstétricale ; il peut être employé sans prémédication, mais le schéma d'emploi suivant leur a semblé entièrement satisfaisant : prémédication Atarax-Atropine, induction Penthotal 15 cg — Gallamine 100 mg — Dolosal 60 mg.

Son action sur la tension artérielle et la circulation périphérique semble justifier son emploi chez les choqués, en particulier dans la césarienne d'urgence.

Ceci compense certains inconvénients de son emploi : anesthésie légère avec modification tensionnelle et hyperventilation sans analgésie résiduelle.

Le  $\gamma$ OH a aussi été étudié par BLAISE, qui fait quelques remarques :

Pour éviter les myoclonies et diminuer le temps de latence il utilise une prémédication comprenant : mébubarbital, halopéridol, prométazine, péthidine.

L'hypotension initiale, de toute façon moindre qu'avec le penthio-barbital, est prévenue par l'atropine.

Ce qui a frappé l'auteur, c'est la résistance à la bradypnée provoquée par le pyrolamidol dont il faut des doses plus importantes pour obtenir une analgésie efficace que dans une anesthésie au penthio-barbital.

L'injection au  $\gamma$ OH doit se faire à la seringue. On donnera un complément analgésique-neuroplégique et curarisant variant en fonction de l'acte opératoire et de l'examen clinique du malade. Ainsi l'adjonction de neuroplégiques et de sels de potassium est obligatoire.

Il est très agréable d'utiliser le  $\gamma$ OH chez le petit enfant car il provoque un sommeil rapide sans dépressions respiratoire et circulatoire et il laisse du temps libre pour voir la glotte et préparer le matériel d'intubation.

Au cours de l'étude pharmacodynamique, nous avons cité des observations analogues faites par d'autres cliniciens.

Pour conclure :

**D'une part**, employé seul, le  $\gamma\text{OH}$  ne se révèle pas comme le narcotique idéal. Son délai d'obtention de la narcose est long (10 mn) ; l'induction de celle-ci peut s'accompagner de clonies, de tremblements. Son action myorésolutive et analgésiante est insuffisante en chirurgie courante.

Il exige l'utilisation d'une prémédication et d'une neuroplégie concommittante.

**D'autre part**, l'absence de dépression ventilatoire, son action favorable sur l'utilisation de la ventilation artificielle instrumentale, ses caractères **d'atoxicité** et **d'épargne protidique**, son action tonicardiaque, le feront utiliser pour des cas particuliers : d'une part pour les examens radiologiques spécialisés et pour les césariennes ; d'autre part chez l'enfant, chez le vieillard, et chez tous les malades présentant des perturbations métaboliques avant l'intervention, en particulier ceux qui se présentent en état de choc.

---

DEUXIEME PARTIE

---

LE 4-HYDROXYBUTYRATE DE SODIUM  
DANS LES ÉTATS DE CHOC

---



## CHAPITRE PREMIER

---

### INTRODUCTION

---

A. TZANCK a pu écrire que « l'appellation « de choc » n'a pas plus de précision que jadis celle de fièvre ». En effet, on désigne par ce mot aussi bien le choc traumatique d'un accidenté, qu'une réaction organique à du sang incompatible ou à un médicament ou même qu'une altération grave et brutale après une pancréatite aiguë ou une septicémie. Autrement dit, comme l'ont affirmé DUCHESNE et POYART, trop fréquemment le terme de choc est seulement synonyme d'hypotension.

En fait il est très important de différencier deux syndromes très différents : le collapsus d'une part, et l'état de choc d'autre part.

Le collapsus « est un état de défaillance circulatoire périphérique résultant d'un déséquilibre entre la capacité du système circulatoire et le volume du liquide intravasculaire ». Cette désadaptation du contenu et du contenant est acquise et porte sur un organisme qui conserve intacte la plupart de ses moyens de défense. Le syndrome est d'apparition rapide sinon instantanée ; il est également réversible lorsque la thérapeutique en a été correcte. Parmi les étiologies il faut retenir les atteintes de la pompe cardiaque (infarctus du myocarde, péricardite, cardio-inhibition vaso-vagale, certains collapsus exogènes), celles du contenu (hémorragie), et enfin les atteintes du contenant vasculaire (syndromes sino-carotidiens, fistules artério-veineuses, maladies des caissons, hypotenseurs, vasoplégiques, etc...).

A l'opposé, le choc est un drame général dont les conséquences atteignent l'ensemble de l'organisme. Il comporte « des désordres vaso-moteurs graves avec vaso-constriction artériolaire et atonie capillaire entraînant une souffrance cellulaire plus ou moins généralisée. La désadaptation cardiocirculatoire est « passive » et tous les moyens de défense stimulés de façon anarchique font faillite les uns après les

autres. Les circonstances étiologiques ne sont pas essentiellement différentes du collapsus mais le syndrome évolue plus lentement, peut donner lieu à des récurrences et même avec un traitement judicieux la régression est lente et la réversibilité n'est pas toujours obtenue.

Si la physio-pathologie du collapsus s'explique aisément par l'étiologie elle-même, celle du choc est particulièrement complexe. La masse sanguine joue sans doute un rôle majeur dans le choc hémorragique, mais ne suffit pas à expliquer tous les troubles.

Il ne saurait être question de reprendre ici l'ensemble du problème. Il suffit de rappeler que la cause finale de la mort est essentiellement périphérique (Negowski).

On a insisté :

a) sur l'hypercapnie qui entraîne une ouverture quasi permanente des sphincters pré-capillaires (Clowes, Hopkins).

b) sur les perturbations de la vaso-motricité : successivement une phase vaso-constrictive puis une phase intermédiaire où les artérioles sont contractées et les capillaires dilatés, expliquant la baisse considérable du débit cardiaque par augmentation des résistances périphériques et la diminution de la circulation de retour, et enfin une phase de vaso-dilatation de tous les vaisseaux correspondant à l'irréversibilité.

Le déclenchement de ces perturbations vaso-motrices est dû :

1) pour une faible part à la noradrénaline dont la sécrétion est brutale et de courte durée.

2) à la fabrication par le rein anoxique d'un « vaso-excitor material » V.E.M. (Shorr et Zweifach). Cette substance serait inactivée après le rétablissement d'une bonne oxygénation des organes.

3) à la fabrication par le foie anoxique, et accessoirement par les muscles, d'une substance vaso-dilatatrice, le « vaso-depressor material » V.D.M., isolé par Mazus et Shorr, et qui serait la ferritine.

Si bien que l'anoxémie semble donc être le facteur déterminant de ces troubles vaso-moteurs localisés qui excluent les organes les moins immédiatement indispensables pour permettre une certaine compensation du déficit circulatoire.

c) sur l'hyperperméabilité capillaire corrélative aux troubles vaso-moteurs.

La paroi capillaire peut, dans certains chocs, devenir perméable aux grosses molécules. Il y a lieu de distinguer l'hyperperméabilité phénomène localisé aux régions lésées dont la réalité est universellement admise, et l'hyperperméabilité généralisée, d'ailleurs non prouvée, qui tend à aggraver le choc dans la conception de MOONE. LABORIT a proposé une théorie pathogénique tendant à expliquer le mécanisme

intime des troubles observés. Pour lui toute agression organique revêtant une certaine intensité, qu'elle soit infectieuse, toxique, traumatique, et même psychique, peut s'accompagner d'un syndrome clinique, physiologique, biologique, dont le caractère dominant est l'uniformité.

LABORIT voit dans les signes observés chez le choqué le résultat d'une défense de l'organisme, « la réaction organique à l'agression » (25b) évoluant en plusieurs phases :

a) une phase de déséquilibre immédiat entraînant les signes cliniques du collapsus si l'agression est très sévère, pouls accéléré, filant. — T.A. effondrée. — Respiration superficielle et rapide. — Hypothermie. — etc...

b) une phase de réaction neuro-végétative. Dès son application l'agression déclenche une réaction vagale suivie d'une vaso-dilatation périphérique, d'une chute tensionnelle, d'un ralentissement du pouls, d'une constriction pupillaire avec sécrétion sudorale et broncho-constriction. En fait, la libération d'acétylcholine par le vague entraîne instantanément une compensation par excitation sympathique des fibres adrénériques et de la médullosurrénale avec vaso-constriction ; pouls accéléré, mydriase, refroidissement périphérique.

Dans le cas de stimuli irritatifs nombreux, les réactions sympathiques masquent les phénomènes parasympathiques ; le retour à l'équilibre survient après une phase vago-tonique plus intense.

c) une phase neuro-endocrinienne se composant d'une partie catabolique conditionnée par la libération d'A.C.T.H., et d'hormones glucido-protidiques, et d'une deuxième partie anabolique, la crise vagale du cinquième jour est essentiellement histamino-cholinergique mais dominée par les hormones androgènes et les minéralo-corticoïdes.

Selon LABORIT la membrane cellulaire est chargée négativement sur sa face interne, positivement sur la face externe ; il en résulte un potentiel de repos. Cette polarisation membranaire répond à l'équa-

$$K_i$$

tion : d'ENDERSON 
$$P_m = \frac{K_i}{K_e}$$
. Plus la cellule est polarisée, moins

$$K_e$$

elle sera perméable et inversement : la dépolarisation augmente la perméabilité, facilite les échanges, active le métabolisme du moins dans certaines limites ; cette augmentation de l'intensité métabolique assurera à son tour un rétablissement de la polarisation membranaire.

On peut définir deux cas d'inhibition fonctionnelle. Dans l'un, la cellule est dépolarisée de façon stable, appauvrie en ion K, son métabolisme est impuissant à rétablir une polarisation suffisante, c'est « l'état d'épuisement ». C'est celui des cellules soumises à l'anoxie au cours des états de choc par exemple.

Dans l'autre cas la cellule est inhibée par surpolarisation, sa teneur en potassium est très grande ; son métabolisme est secondairement réduit du fait de l'imperméabilisation membranaire ; c'est l'état de « relaxation ». Dans cet état la cellule est beaucoup plus apte à réagir à une excitation ; c'est l'état que cherchent à atteindre toutes les méthodes neuroplégiques.

Les phénomènes métaboliques cellulaires reposent essentiellement sur les processus d'oxydoréduction. Pour maintenir son équilibre physiologique, la cellule élimine les ions  $H^+$  et de ce fait les charges négatives favorisent l'entrée du  $K^+$  à l'intérieur de la cellule.

L'accepteur des ions  $H^+$  est l'oxygène. Un certain nombre de facteurs est susceptible d'entraîner une élimination des ions  $H^+$  : 1) La déshydratation qui augmente la concentration ionique extracellulaire et diminue la masse circulante ; 2) l'insuffisance fonctionnelle du système cardio-vasculaire aussi bien du contenant que du contenu, susceptible d'entraîner une souffrance cellulaire progressive par défaut de mobilisation des ions  $H^+$ .

Au cours de la phase neuro-végétative du choc, la réaction organique provoque un stockage du sang dans l'aire veineuse de la méta-artériole dépourvue de tunique contractile ; ainsi se produira une égalisation diffuse entre les contractions ioniques intra et extracellulaires avec déplacement aqueux aux dépens du liquide extracellulaire, alors que la concentration ionique dans la cellule est physiologiquement plus élevée que dans le milieu extracellulaire. Le métabolisme cellulaire en aérobiose aboutit à la libération d'acides lactique et pyruvique ; facteurs d'acidose, il entraîne donc une production exagérée d'ions  $H^+$ .

Les causes de défaut d'évacuation de l'ion  $H^+$  sont donc multiples : perte hydrique du milieu extracellulaire, réaction vaso-motrice rénale arrêtant l'excrétion urinaire, diminution de la masse circulante concourent à l'établissement progressif de l'irréversibilité du choc.

Cette théorie simple et séduisante sur le mécanisme évolutif des chocs ne tient toutefois aucun compte d'un certain nombre de substances dont l'existence a été reconnue dans les états de choc, telles que le V.E.M. (SHORR et ZWEIFACH) et la ferritine (MAZUS et SHORR), et n'explique ni les raisons de leur apparition ni leur rôle exact dans l'évolution du choc.

Quoi qu'il en soit, du point de vue thérapeutique, qui nous préoccupe ici, l'essentiel du traitement va résider dans le rétablissement de la masse sanguine, l'amélioration de l'oxygénation et l'entretien d'un tonus myocardique suffisant.

Il sera également indispensable de bloquer les réactions neuro-végétatives afin d'éviter une vaso-constriction généralisée trop intense et secondairement l'hypoxie tissulaire périphérique. Enfin il peut être souhaitable de supprimer les réactions nociceptives auxquelles est soumis le patient (en particulier la douleur).

Ceci explique que le  $\gamma\text{OH}$  ne puisse être à lui seul une thérapeutique complète de l'état de choc et il est évident qu'il devra être associé à un remplissage vasculaire et à une oxygénation corrects.

Il ne peut par ailleurs être considéré comme un « vaso-plégique » vrai et dans un certain nombre de cas il y aurait également intérêt à l'associer à un neuroleptique ou à un ganglioplégique tel que une phénothiazine, de l'hydergine ou de la procaine. Malgré tout, par les propriétés que nous lui connaissons :

- propriété hypnotique, diminuant la perception des douleurs.
- propriété toni-cardiaque : il régularise le pouls, renforce l'ondée systolique et il est hypertenseur.
- propriété d'orientation du glucose dans une voie aérobiotique : la V.O.D. Il diminue ainsi l'acidose cellulaire en évitant la formation d'acide lactique à partir de l'acide pyruvique.
- propriété hypokaliémisante par la pénétration active du potassium à l'intérieur de la cellule.
- propriété de restauration des circulations splanchniques.  
Il semblait logique de l'employer dans les états de choc et d'ailleurs un certain nombre d'auteurs l'ont fait avant nous.

Ainsi SEEBACHER fait état de 5 cas d'anesthésie avec du  $\gamma\text{OH}$  chez les grands choqués.

— dans le premier cas, 8 g de  $\gamma\text{OH}$  associés à Plégicil (0,02 g)-Dolosal (0,10 g) ont permis de pratiquer la réduction de fractures multiples.

— dans le deuxième cas, l'association  $\text{M}_3\text{-}\gamma\text{OH}$  a permis la mise en route d'une hibernation très importante chez un polytraumatisé dans un état précaire dû à un ulcère pylorique compliqué d'hémorragie. La gastrectomie a été possible.

— dans le troisième cas, en trois minutes le  $\gamma\text{OH}$  a rendu possible l'amélioration du pouls et la remontée de la pression artérielle résistants aux médicaments habituels. D'après l'auteur le  $\gamma\text{OH}$  semble avoir eu une action directe sur la fibre myocardique.

— le quatrième cas, le  $\gamma\text{OH}$  a un rôle favorable chez un insuffisant respiratoire polytraumatisé.

— dans le cinquième cas il s'agit d'une gangrène pariétale extensive à la suite d'une péritonite appendiculaire avec fistule cœcale. Au cours d'une petite intervention : pansement et mise en place de placenta frais, l'anesthésie avec le  $\gamma\text{OH}$  a eu des répercussions métaboliques notables : le malade a présenté un état d'excitation et de confusion qui n'a cédé qu'à l'injection de 250 ml de lactate de sodium.

Le premier cas au cours duquel nous avons utilisé le  $\gamma\text{OH}$  dans le traitement d'un choc a été involontaire.

Il concernait un polytraumatisé de 30<sup>e</sup> ans dont le bilan radiologique avait permis de mettre en évidence une fracture du tibia gauche et un enfoncement du cotyle à droite. Au cours des premières heures, alors que le malade restait encore très choqué, l'abdomen très contracturé faisait suspecter une rupture de rate ou de rein (hématurie). L'intervention étant décidée et la réanimation poussée dans le but de permettre l'opération, une injection de  $\gamma$ OH dans du sérum glucosé hypertonique à 30 % amène un état de narcose très satisfaisant. L'amélioration spectaculaire de l'état de choc conduisit finalement le chirurgien à repousser l'intervention. Celle-ci n'eut pas lieu; nous pouvons admettre qu'il s'agissait d'un hématome rétropéritonéal.

Depuis cette observation originale nous avons pu recueillir 22 observations à l'Hôpital Edouard-Herriot au Centre de Traumatologie et de Chirurgie Réparatrice dirigé par le Professeur J. CREYSSEL et dans le Service de Chirurgie d'Urgence dirigé par le Professeur H. LIARAS.

A la Clinique Mutualiste de Saint-Etienne, le Dr M. REGENT, anesthésiologiste, avait de son côté eu l'occasion de poser l'indication dans des états comparables et a bien voulu nous faire part de son expérience. Nous pouvons de ce fait présenter en son nom 34 observations et nous l'en remercions.

---

## CHAPITRE II

---

### NOS OBSERVATIONS

---

Nous avons utilisé personnellement le  $\gamma$ OH dans le traitement du choc à propos de 22 cas ; le compte rendu trop incomplet de l'observation ne nous permet pas de tenir compte de 6 d'entre eux.

C'est par conséquent le détail de 16 observations que nous présentons.

Par ailleurs le Docteur REGENT, qui a utilisé le  $\gamma$ OH dans 34 cas, nous a offert 3 observations détaillées que nous rapportons à la suite des nôtres.

### EXPOSÉS DES OBSERVATIONS.

#### Observation n° 1.

M. FRE... Léopold, 59 ans

entre au service de chirurgie d'urgence le 6-3-1965 pour syndrome abdominal aigu, probablement dû à un infarctus iléo-mésentérique chez un coronarien connu et traité. Rien de notable dans les antécédents héréditaires, collatéraux et personnels du malade, à l'exception d'un infarctus du myocarde en 1961 traité depuis au Tromexane.

L'histoire actuelle remonte à 3 semaines par des douleurs abdominales importantes épisodiques avec ballonnement.

Le 5 mars le malade est hospitalisé à la clinique Sainte-Elisabeth et au cours de la nuit il présente un syndrome abdominal aigu extrêmement douloureux qui se complique rapidement par un état de choc gravissime.

A l'arrivée dans le service le malade est semi conscient, cyanique, le pouls et la tension artérielle sont imprenables, la respiration est

très superficielle et l'agitation intense. En même temps qu'est demandé un bilan biologique, il est mis en place, outre l'oxygénation, un flacon de 500 ml de Rhéomacrodex avec une cédilanide et 3 g de  $\gamma$ OH. En 40 mn la tension artérielle est à 8 1/2, le pouls à 120, l'agitation a cessé, le malade est devenu conscient et peu répondre aux questions.

La réanimation est poursuivie avec 500 ml de sang puis 500 ml de sérum glucosé à 10 % complété de 2 g de  $\gamma$ OH, d'un flacon de xylocaïne à 2 % et de 3 ampoules d'hydergine. A 15 heures, soit 3 heures après l'arrivée la tension est à 15/8, le pouls à 96, la température est de 37°5; le malade parfaitement calme est normalement oxygène. Entre temps les résultats du laboratoire sont obtenus : Amylasémie : 40 U, Prothrombine inférieure à 10 %. Ionogramme : hémocrite 25 %, Cl 94; mEq/L; Na 140 mEq/L; K 5,2 mEq/L; RA 28 vol., Protéines 64,5 g/L; Urée 1,67 g/L.

Au cours de l'après-midi, le malade reçoit un litre de sang, de la vitamine K<sub>1</sub> et de la fraction PPSB. A 17 h 30 la prothrombine est à 37 %, la tension artérielle est stabilisée à 14 ; **l'intervention est décidée** (Dr ROCHEFRETTE).

Anesthésie : OH - 3 g ; D tubocurarine - 15 mg ; Intubation ; Entretien avec protoxyde d'azote, et Palfium 10 mg au total. Compte rendu opératoire : médiane sous ombilicale ; on découvre un infarctus iléo-mésentérique de toute la partie initiale du grêle, depuis l'angle duodéno-jéjunal jusqu'à 30 cm environ. Résection. — Suture. — Fermeture sans difficulté.

Au cours de l'intervention la tension artérielle retombe à 10, le pouls est à 120, mais surtout la ventilation reste très insuffisante et le malade ne peut être ramené dans son lit que sous contrôle respiratoire. Le malade est laissé sous respirateur (Barnet) jusqu'au matin (V.M. 14 litres, R = 28, P.P. = + 20). De 7 à 9 heures la tension artérielle est de 11/6, le pouls de 108, et la température 37°3. L'aspiration a ramené 300 ml. Une diurèse de 350 ml a pu être obtenue après perfusion de Mannitol. Et du point de vue liquidien, le malade a reçu au total depuis 12 heures : 2 L 50 de sang, 500 ml de glucosé isotonique à 30 %, 60 mg de solumédrol, 1 litre de glucosé à 10 % avec 2 flacons de xylocaïne à 2 % et 3 nouveaux grammes de  $\gamma$ OH.

Le respirateur peut être débranché, et après les suites immédiates très difficiles caractérisées essentiellement par des troubles hydro-électrolytiques très importants liés aux déperditions pré et per-opératoires (6 à 7 litres de vomissements et d'aspirations en moins de 24 heures) l'état général s'améliore peu à peu au cours de la 2<sup>e</sup> semaine et le malade peut être considéré comme convalescent à partir du 20 juin. Les suites sont simples. Le ionogramme pratiqué le 21 mars 1965 est le suivant : Hématocrite : 37 % ; Cl 108 mEq/L ; Na 147 mEq/L K 3,70 mEq/L ; RA 49,5 vol. ; Protéines 61 g/L ; Urée 0,40 g/L ; Prothrombine 70 %.

## Observation n° 2.

SBO Théophile, 78 ans

Malade adressé au service d'urgence pour occlusion du gros intestin depuis 16 heures. A l'arrivée à 20 heures 30, la tension artérielle est à 8, le pouls à 130, la température à 37°8. Le malade est déshydraté et présente encore des vomissements abondants. Il est mis en aspiration et on installe une perfusion d'un litre de glucosé à 10 % complété de 2 g de chlorure de sodium, 2 g de chlorure de potassium et de vitamines.

Un ionogramme est demandé, qui répondra 2 heures après : hémocrite 41 ; Cl 114 mEq/L ; Na 156 mEq/L ; K 3,5 mEq/L ; RA 51 vol. ; vol. ; Urée 1 g/L.

Brusquement à 23 h, effondrement tensionnel, pouls mou, dépressible, au-dessus de 140, obnubilation avec agitation. Mise en place d'un flacon de glucosé à 10 % complété par 3 g de  $\gamma$ OH et un flacon de Xylocaïne à 2 %. A 24 heures, la tension artérielle = 7 ; pouls = 128 ; A 1 heure, T.A. = 9 ; A 2 heures, T.A. = 10/6, pouls = 108. Le malade est indiscutablement en état de narcose, mais l'oxygénation se fait bien, avec un rythme respiratoire un peu accéléré au tour de 28.

L'équilibre cardio-vasculaire est correct jusqu'au lendemain ; T.A. = 12 ; pouls = 104. L'intervention est pratiquée le 11-4, à 11 h. (Dr BERNEX). Elle révèle une occlusion par brides sur l'angle gauche. Libération et fermeture sans difficulté. Le malade ne posera plus aucun problème au cours des suites opératoires, sauf d'ordre d'équilibration électrolytique et quittera le service le 18-4-65. A noter toutefois une élévation progressive de l'urée qui dépassera 3 g le 4<sup>e</sup> jour.

## Observation n° 3.

GOR... Mathieu, 82 ans

est adressé au service d'urgence le 12-3-65, à 22 h, avec le diagnostic de syndrome douloureux épigastrique.

Le malade est mis en aspiration et en perfusion, l'état général est bon, la T.A. oscille entre 14/7 et 16/10, le pouls entre 100 et 110, la température reste normale autour de 37°3.

Un électrocardiogramme, une radiographie pulmonaire, un ionogramme pratiqués le 13-5 ainsi qu'une amylasémie, une glycémie, et une recherche des transminases ne révèlent aucune perturbation notable.

Brusquement, le 13-5, à 19 h, effondrement tensionnel, pouls imprenable, dyspnée très marquée, sueur, encombrement, pâleur accompagnée de cyanose.

Il est alors installé un flacon de Rhéomacrodex avec Cédilanide, Théophylline, et 3 g de  $\gamma$ OH.

A 21 h, la T.A. = 8, le pouls = 140 ; à 23 h, T.A. = 12,5/6, pouls = 108. Cette amélioration n'est que momentanée et le 14-5, à 5 h, la T.A. a baissé à 7 et le pouls est à 116.

De 7 h à 10 h, stabilisation tensionnelle autour de 8 avec pouls oscillant autour de 120. Le malade reste très encombré, puis son état s'aggrave rapidement et malgré une transfusion de Noradrénaline la mort survient à 14 h.

#### Observation n° 4.

AUC... Louis, 74 ans

Le malade est adressé au service d'urgence pour occlusion intestinale, probablement due à un volvulus du sigmoïde. Arrive dans le service à 21 h 30, malade déshydraté après des vomissements abondants qui durent depuis 24 h. T.A. = 9, pouls = 132, température 37°8. Mise en aspiration, sondage urinaire qui ramène 100 ml d'urine, les premières depuis 16 h. Perfusion d'un litre de glucosé à 10 % complété de 2 g de chlorure de sodium, 2 g de chlorure de potassium, et de vitamines. Ionogramme : hématocrite = 51 % ; Cl = 100 mEq/L ; Na = 142 mEq/L ; K = 4 mEq/L ; RA = 42,5 vol. ; Urée = 1,40 g/L.

Intervention le 6-4, à 1 heure, (Dr CHAIX).

Anesthésie (Dr CHACORNAC) : Viadril 0,80 g, D. tubocurarine, Intubation, Palfium 8 mg.

A l'intervention volvulus du sigmoïde — détorsion — extériorisation par une incision iliaque gauche — fermeture.

Le malade est ramené dans son lit, et à 5 h 30 l'état général est bon. T.A. = 9/5 ; pouls = 132.

Brusquement à 6 h la T.A. s'effondre, le pouls dépasse 140, le malade est cyanosé, s'agite intensément, et présente en même temps une diarrhée profuse. Mise en place de Rhéomacrodex complété de 3 g de  $\gamma$ OH qui est perfusé **rapidement**. A 7 heures, T.A. = 10, pouls = 128, température = 37°8, la sonde urinaire ramène 250 ml d'urine.

A partir de ce moment il ne se pose plus de problème et les suites opératoires ne sont perturbées que par une aspiration digestive importante qui ramène de grandes quantités de liquide.

Le malade quitte le service le 10-4-65.

### Observation n° 5.

MIS... Raymond, 76 ans

malade adressé au service d'urgence par le service du Professeur GALLY, le 10 mars 1965, à 2 heures, pour syndrome occlusif.

L'état général n'est pas trop perturbé : T.A. = 19 ; pouls = 100 ; le ionogramme est sub-normal : hémocrite 48 % ; Cl 104 mEq/L<sup>e</sup> ; Na 140 mEq/L ; RA 44 vol. ; K 3,8 mEq/L ; Urée 0,85 g/L.

L'état abdominal impose l'intervention (Dr MAUREL) réalisée à 2 h 30 sous anesthésie de base + anesthésie locale. Elle montre un grêle mal vascularisé, avec lésions diffuses et liquide louche dans le ventre. Entérostomie d'évacuation — fermeture. Le malade est ramené dans son lit et, à 4 heures, brusque effondrement tensionnel à 6, pouls supérieur à 140, cyanose, sueur. Perfusion de 500 ml de glucosé isotonique avec 2 g de  $\gamma$ OH et un flacon de xylocaïne à 2 %. La tension artérielle remonte à 8 à 5 h 30, puis à 9 à 7 h. Mais elle s'effondre à nouveau à 11 h avec un pouls incomptable et une polypnée telle que la ventilation est presque inefficace. Mise en place d'un nouveau flacon de glucosé à 20 % cette fois, avec 2 g de  $\gamma$ OH, 2 ampoules de Micorène, et 40 mg de solumédrol.

A 12 h, la T.A. est à 6, à 13 h, elle est à 10 et se maintient stable au cours de l'après-midi.

Un ionogramme pratiqué à midi donne les chiffres suivants : Hématocrite 49 ; Cl 100 ; Na 138 ; K 3,4 ; RA 65 ; Protéines 62,5<sup>e</sup> ; Urée 1,15. La diurèse est de 950 ml.

Au cours de la nuit du 11 au 12 le malade présente à nouveau des phénomènes de choc et malgré les efforts thérapeutiques, meurt à 23 h 15.

### Observation n° 6.

FOR... Marie-Louise, 68 ans

malade opérée pour ulcère gastrique dans le service, le 9-11-1964 ; entre à nouveau dans le service le 18-12-64 pour hématomèse.

A l'arrivée, T.A. = 13/9, pouls = 108, mais l'hématocrite est à 25 %. Réanimation simple avec 1 litre de sang qui amène la tension à 14/9 à 21 h 30. Au cours de la nuit, 3 épisodes successifs d'hématémèse et de moelénā conduisent à un effondrement tensionnel le 19-12, à 7 h, avec pouls imprenable et respiration agonique. Dénudation rapide et mise en place d'une part de 500 ml de sang par la dénudation, et d'autre part de 500 ml de sérum glucosé à 10 % avec 4 g de  $\gamma$ OH par voie sous clavière.

A 8 h 30 la T.A. est à 17/8, le pouls à 100, la malade est consciente et l'oxygénation est correcte. Nouvelle transfusion de 1,5 l de sang perfusé lentement au cours de la journée.

A 12 h, l'hématocrite est à 30 %, à 17 h : 34 %, à 20 h : 42 %. La T.A. est alors à 13/7, le pouls = 80.

Le 20-12, à 3 h 40, agitation intense, nouveau moeléna ; T.A. = 7, pouls = 120. Une amélioration transitoire est obtenue avec 1 litre de sang ; effondrement tensionnel, pouls et T.A. imprenables, l'hématocrite confirmera une nouvelle hémorragie puisqu'il est à 27 %. Mise en place d'un flacon de glucosé avec 3 g de  $\gamma$ OH, 40 mg de Solumédrol et 2 ampoules de chlorure de calcium.

A 9 h 45, T.A. = 7, pouls = 126 ; à 10 h 30, T.A. = 9/6 ; à 11 h, T.A. = 10/6 ; le pouls est à 104. Mais il faut ajouter que la malade a reçu également, entre temps, 1.500 ml de sang. La T.A. reste stable au cours de la journée jusqu'à 19 h, heure à laquelle survient un nouveau collapsus avec T.A. et pouls imprenables, et inconscience. Une nouvelle perfusion de 2 g de  $\gamma$ OH dans du glucosé avec adrénaline et coagulants, suivie de 2 flacons de sang, ramène la T.A. à 10/5 et le pouls à 108, à 21 h 30. La malade est conduite en salle d'opération à 22 h 30 ; le Dr TERMET pratique une laparotomie sus-ombilicale et réalise l'hémostase d'un ulcère gastro-duodénal non sans difficulté (poids de la malade : 120 kg). L'anesthésie est pratiquée par le Dr MOTIN avec 4 g de  $\gamma$ OH, 0,15 g de Penthiobarbital et 80 mg de Flaxédil. Il est alors signalé, en cours d'intervention, que la T.A. passe de 10/6 à 16/10 en l'espace de 5 mn, et le pouls est à 80. Au cours des suites, le 21-12 et le 22-12, l'équilibre cardiovasculaire reste correct et la malade présente des suites immédiates normales.

### Observation n° 7.

BAG... Antoinette

malade adressée par le service du Professeur LEVRAT au service d'urgence pour hématomésés répétées évaluées à 2,500 l compensées par l'administration de 2,5 l de sang, et qui ont malgré tout entraîné un effondrement tensionnel de 15/8 à 9, avec pouls autour de 140 et souffle cardiaque anémique.

La malade est admise immédiatement en salle d'opération le 5-12, à 15 h, et il est pratiqué une laparotomie médiane sus-ombilicale par le Dr MAUREL sous anesthésie générale donnée par le Dr CROS. A l'entrée en salle d'opération, pouls et T.A. imprenables, induction avec 4 g de  $\gamma$ OH, 0,10 g de Penthiobarbital, 18 mg de D. tubocurarine. En 10 mn la T.A. est à 11, le pouls à 112 ; l'intubation est pratiquée et l'intervention peut se poursuivre normalement jusqu'à 19 h avec une T.A. à 12 et un pouls oscillant autour de 110. En cours d'intervention la malade aura reçu au total 4,5 l de sang et l'hémostase de l'hémorragie, reconnue en définitive d'origine œsophagienne, ne sera réalisée qu'après la mise en place d'une sonde de Blackmoore. Au cours

des suites immédiates, la T.A. se maintient autour de 10, le pouls ne s'élève pas au-dessus de 110 et la malade est mutée dans le service de Médecine le lendemain.

#### **Observation n° 8.**

BER... Auguste, 57 ans

malade adressé au service d'urgence le 21-1-65 par le Dr TOURAINE pour syndrome abdominal chez un artéritique.

A l'arrivée, état général bon : T.A. = 14/9, pouls = 100, électrocardiogramme normal ; quelques vomissements imposent l'aspiration gastrique et la mise en perfusion standard avec papavérine et novocaïne. A 19 h, soit 4 h après l'arrivée, une laparotomie (Dr PERRIN) ne révèle aucune lésion nécessitant un geste de chirurgie vasculaire. Suites normales jusqu'au 22-1 à 12 h, heure à laquelle le malade présente brusquement un collapsus avec T.A. à 5, pouls à 130, cyanose, dyspnée, etc...

Mise en place d'un flacon de glucosé à 10 % avec 3 g de  $\gamma$ OH et 3 ampoules d'Hydergine amène la T.A. à 10 en 1 h 30 et rétablit le pouls à 104. Cette amélioration n'est que momentanée et l'état général s'aggrave progressivement au cours de l'après-midi. Le malade sort avec décharge dans la soirée.

#### **Observation n° 9.**

ACH... Jeanne, 83 ans

malade adressée par le service d'urgence médical pour syndrome sub-occlusif le 13-1-65. A l'arrivée malade un peu déshydratée, mais état général relativement bien conservé : T.A. 12/7, pouls = 90, rythme respiratoire normal, pas d'antécédent notable.

Mise en aspiration et en perfusion avec sérum glucosé standard — intervention le 13-1-1965 à 23 h (Dr BERTOCCHI). Il s'agit d'un étranglement du grêle au niveau d'un orifice herniaire droit — Novocaïnisation du méso — Réintégration — Fermeture.

L'anesthésie a été simple (Dr LYONNET) avec Diparcol Dolosal Viadril 0,30 g, et anesthésie locale. Les suites immédiates sont simples, mais le 14-1-65, à 6 h, brusque dépression cardio-vasculaire et respiratoire imposant la perfusion de 500 ml de glucosé isotonique avec 2 g de  $\gamma$ OH, un flacon de Xylocaïne à 2 %, et 1 ampoule d'Heptamyl. La T.A. remonte rapidement à 10/6, le pouls légèrement arythmique est à 104 et la malade s'oxygène à nouveau normalement.

Suites opératoires simples.

### Observation n° 10.

PAR... Louis, 72 ans

entre en urgence le 3-1-65, à 14 h, adressé par le Dr WITLIN pour syndrome occlusif avec vomissements abondants et ballonnement important depuis 16 h. Syndrome de choc toxique évident : pouls petit, extrêmement rapide : 140 environ, T.A. à 7, cyanose et lividités, polypnée, température 39°6.

Mise en place d'un flacon de Subtosan avec 25 mg d'Hydrocortisone à 15 h, qui n'amène aucune amélioration. A 17 h, T.A. à 5, malade inconscient très dyspnéique.

Ionogramme : hémocrite 43 %, Cl 99 mEq/L, Na 141 mEq/L, K 5 mEq/L, RA 29 vol., Urée 0,30 g/L, Glycémie 1,12 g/L.

Electro-cardiogramme normal.

Mise en place d'un flacon d'1 litre de glucosé à 10 % avec ClNa 4 g, ClK 2 g,  $\gamma$ OH 2 g.

A 19 h, T.A. = 7, pouls = 130.

A 20 h, T.A. = 9, pouls = 108. Etat général meilleur.

Un équilibre cardio-vasculaire correct est obtenu jusqu'au 4-1-65 à 12 h. Entre temps le syndrome abdominal s'est amélioré et des selles successives sont notées au cours de la nuit et de la matinée du 4-1.

Ionogramme le 4-1 : hémocrite 42 %, Cl 97 mEq/L, Na 145 mEq/L, K 5,1 mEq/L, RA 37 vol., Protéines 58,5 g/L, Urée 0,80 g/L, Prothrombine 63 %.

Le 4-1, à 17 h, T.A. à 10, pouls 104. Malade très conscient, non cyanosé.

Au cours de la nuit du 4 au 5-1-65, hématomèse de sang rouge abondante ; malgré une transfusion de 1.500 ml de sang et de coagulants, décès à 3 h du matin.

### Observation n° 11.

CAP... Pascal, 24 ans

malade polytraumatisé après accident de la route, entre au service d'urgence le 3-12-64 avec le diagnostic de traumatisme crânien, de perte de connaissance, de syndrome abdominal aigu et de fracture du fémur gauche. A l'arrivée à 8 h 15, malade en état de choc intense, respiration superficielle, cyanose, lividités périphériques, T.A. = 9/5, pouls = 120.

La réanimation débute par la perfusion d'1 litre de sang, puis d'1 litre de glucosé à 10 % complété d'antibiotiques et de 40 mg de Solumédrol. La T.A. et le pouls restent stables jusqu'au 4-12 à 1 heure. Le ionogramme pratiqué le 8-12, à 21 h, donne les résultats suivants : hématokrite 51 %, Cl 110 mEq/L, Na 147 mEq/L, K 4,8 mEq/L, Protéines 67 g/L, RA 52,5 vol., Urée 2,18 g/L.

Brusquement chute tensionnelle progressive jusqu'à 6, à 2 h. Le pouls s'est accéléré, la respiration est superficielle, le patient est resté inconscient. L'intervention est décidée (Dr LOMBARD). La laparotomie médiane sus-ombilicale met en évidence une hémorragie intra-péritonéale de 2 litres env. d'origine hépatique. Une hépatectomie gauche est réalisée sans trop de difficulté et en fin d'intervention la T.A. est à 13, le pouls à 108, l'équilibre cardio-vasculaire est correct.

Le 5-12, à 1 h, en quelques minutes, brusque effondrement tensionnel avec pouls supérieur à 140, T.A. imprenable et polypnée intense. Un hématokrite pratiqué à ce moment montre qu'il ne s'agit pas d'une hémorragie puisqu'il est à 43 %. Il est mis en place un flacon de Rhéomacrodex avec 3 g de  $\gamma$ OH et 2 ampoules d'Heptamyl ; le flacon est terminé à 3 h et on note alors une T.A. 12,5/6, pouls = 100. Les suites sont normales jusqu'au 7-12 où à nouveau, à 9 h du matin, un épisode identique, traité de la même façon, conduit à un équilibre cardio-vasculaire qui sera cette fois définitif.

Les suites sont troublées par des désordres ioniques importants en particulier une rétention chloro-sodée considérable, mais aucun phénomène de choc ne sera signalé.

## Observation n° 12.

REA... Imbert, 48 ans

malade amené dans le service après traumatisme de la route et présentant d'une part un traumatisme crânien avec perte de connaissance, d'autre part des fractures de côtes sur l'hémithorax gauche de C<sub>3</sub> à C<sub>7</sub>. A l'arrivée, à 23 h, le 6 mars 1965, malade en état de choc très agité et inconscient. T.A. = 5, pouls très rapide et filant. Le patient, conduit directement en salle d'opération, subit une trachéotomie pendant qu'on lui administre après dénudation un flacon de Rhéomacrodex complété de 4 g de  $\gamma$ OH. A 0 h, le 7-3, le malade est ramené dans son lit : T.A. = 13, pouls = 120, l'oxygénation est normale. La réanimation est poursuivie selon la technique habituelle, avec mannitol et glucosé à 10 %. Le malade ne posera plus de difficultés sur le plan réanimation cardio-vasculaire et sera muté le 12-3-65 au centre neurologique.

### Observation n° 13.

LOR... Jean, 45 ans

entre au service d'urgence le 5-2-65, à 16 h 30, victime d'un accident de la circulation. Le malade, polytraumatisé, qui ne présente apparemment que des plaies superficielles est en état de choc intense : obnubilation avec agitation, cyanose, lividités périphériques, T.A. imprénable, pouls mou filant supérieur à 140. Respiration irrégulière superficielle.

Après groupage, il est installé 500 ml de Rhéomacrodex, puis 500 ml de sang ainsi que l'oxygénation. Amélioration nette mais momentanée de l'état de choc. T.A. = 8, pouls = 128, à 17 h 30. Nouvelle chute tensionnelle à 19 h, l'hématocrite étant à 40 % il est installé 500 ml de glucosé à 20 % avec 3 g de γOH et 1 ampoule de xylocaïne à 2 %. A 20 h 20, la T.A. est à 10,5/6, le pouls à 120. Le malade est somnolent, relativement calme mais peut répondre aux ordres. Le sondage ramène 150 ml d'urine hématurique. Nouvelle administration de 500 ml de sang, la T.A. reste stable et supérieure à 10,5 jusqu'à 23 h, et l'on décide alors d'intervenir (Dr COGNAT) devant le syndrome abdominal. Un bilan peut être fait après thoracotomie gauche dans le 6<sup>e</sup> espace : large déchirure du diaphragme gauche, laissant passer l'estomac et le grêle, petit hémithorax, rate intacte — suture au nylon — un drain abdominal — un drain thoracique, fermeture.

Anesthésie générale : (Dr CHACORNAC) penthiobarbital dilué, intubation, respiration contrôlée sous R. Barnet. Au milieu de l'intervention, nouvel épisode de choc qui cède à l'administration liquidienne. En fin d'intervention, après fermeture arrêt cardiaque brutal, tentative infructueuse du massage cardiaque après thoracotomie itérative.

### Observation n° 14

CHI... Napoléon, 45 ans

polytraumatisé adressé au service d'urgence par le Dr TROSSAT de Mâcon, le 22-5-65. Le malade présente un petit traumatisme crânien sans perte de connaissance, une fracture ouverte de l'avant-bras droit et du coude gauche, une fracture du tibia gauche, un enfoncement du cotyle, mais surtout des fractures multiples antérieures et postérieures de l'hémithorax gauche réalisant un volet très mobile. Le malade arrive dans le service en bon état. Trachéotomisé, la T.A. est à 12/6, le pouls à 120, la ventilation minute à 13 l, le rythme respiratoire à 28 par mn. L'hématocrite est par contre à 27 % et 1.500 ml de sang sont administrés dans la nuit.

Dans la journée du 23, apparition progressive d'une insuffisance respiratoire gravissime matérialisée par : l'augmentation du rythme respiratoire qui va passer de 30 à 40 mouvements par minute, une

hypertension artérielle momentanée avec accélération du pouls et sueurs abondantes. Une tentative de blocage du volet, faite par le chirurgien de garde, et la mise en place d'un respirateur artificiel instrumental restent insuffisantes et l'exitus survient à 20 h.

En fait, en ce qui nous concerne, nous devons au Dr TROSSAT le compte rendu de la réanimation immédiate réalisée le 22 au matin.

Le malade arrive à l'Hôpital de Mâcon en état de choc intense et il est immédiatement mis en place une perfusion d'un flacon de Dextran avec 6 g de  $\gamma$ OH, 20 ml de novocaïne à 1 % ; dans les minutes qui suivent la T.A. est à 10, le pouls à 120.

La réanimation est poursuivie avec 350 ml de plasma et 500 ml de sang. L'intervention pour parage des plaies et plâtre des membres supérieurs peut être réalisée sans intubation et sans anesthésie complémentaire. La trachéostomie n'est pratiquée que secondairement.

#### Observation n° 15.

ROB... Georges, 46 ans

adressé au service d'urgence après une chute de 5 mètres, par le Dr GUIGOU, du Péage-du-Roussillon. Le 23-5-65, ce malade polytraumatisé présente un petit traumatisme crânien sans perte de connaissance, une fracture de l'avant-bras droit et un enfoncement supérieur sternocal avec hémithorax. A son arrivée à Lyon, à 22 h 30, l'état général du malade est bon : T.A. 9/5, pouls 112. La ventilation est sub-normale, le malade est calme, mais le 24-4, à 5 h, un état d'agitation intense s'instaure et dès 8 h le diagnostic de delirium-tremens est évident : agitation, tremblements, sueurs, etc... La température est à 39°5. Malgré l'instauration du traitement classique du delirium l'association de cette complication avec le traumatisme thoracique conduit à un encombrement pulmonaire et à un état d'insuffisance respiratoire qui impose la trachéotomie le 25-4, à 18 h. L'état général reste stable au cours des journées du 26 et du 27, et si la T.A. reste basse — autour de 9 à 10/5 — les examens biologiques sont sub-normaux.

Le 27, à 21 h, nouvelle crise d'agitation intense malgré les calmants ; et un flacon de glucosé à 10 % avec xylocaïne et  $\gamma$ OH est mis en place ; 150 ml sont perfusés en 1/4 h. Il apparaît alors des crises d'épilepsie successives qui compromettent gravement l'oxygénation du malade ; ces crises ne cèdent qu'après l'administration de 0,20 g de Penthiobarbital, puis de 0,25 g d'Eunoctal. Mais la dépression respiratoire qui succède à l'administration de ces drogues impose la mise sous respiration artificielle (appareil d'Engstroem).

Par la suite l'état général s'améliore progressivement, les lésions thoraciques également ; elles ont toutefois nécessité un drainage pendant 8 jours et dès le 29-4 l'amélioration est très nette. Le malade peut s'alimenter le 8-5.

### Observation n° 16.

BER... Marcel, 47 ans.

malade polytraumatisé adressé au service de porte le 4-5-65 et hospitalisé au centre de Traumatologie. Le bilan des lésions montre un traumatisme crânien sans perte de connaissance, un enfoncement du cotyle à droite. A l'arrivée à 9 h, malade en état de choc, cyanosé, obnubilé ; T.A. = 7, pouls = 136.

Mise en place d'un flacon de Rhéomacrodex avec 2 Heptamyl, qui est perfusé en 1/2 h. Aucune amélioration.

A 10 h 30, mise en place d'un flacon de glucosé à 10 % avec 3 g de  $\gamma$ OH, qui est perfusé en 20 mn. Le malade, très agité au début de la perfusion est indiscutablement sous narcose à la fin du flacon : la T.A. est à 11/6, le pouls est à 104. Mise en traction à 12 h, nouvelle chute tensionnelle transitoire facilement compensée par la transfusion d'1 litre de sang.

### Observation n° 17.

TUR... Marie-Claire, 82 ans

adressée au centre de Traumatologie pour fracture du col du fémur. L'état général est très déficient, le poids n'excède pas 45 kg, l'état psychique est très discutable ; la T.A. oscille de 9 à 10, le pouls est arythmique. L'intervention est repoussée dans l'espoir d'obtenir une amélioration par le traitement médical.

En fait, l'état de cette malade, insuffisante respiratoire chronique, s'aggrave au cours des 3 premiers jours et il est finalement décidé de tenter l'impossible par un geste chirurgical. L'intervention (clou-plaque) pratiquée par le Dr COMTET sous anesthésie générale (Dr DELEUZE) avec 2 g de  $\gamma$ OH et entretien avec Protoxyde d'azote — oxygène 50 % — Dextromoramide.

En cours d'intervention la T.A. s'élève à 14, la ventilation est excellente, et 500 ml de sang compensent sans difficulté l'hémorragie opératoire.

Dans la soirée suivant l'intervention on a l'impression d'une amélioration sensible qui devient indiscutable le lendemain.

Les suites opératoires restent relativement simples et la malade quitte le service pour rejoindre sa famille 45 jours après l'intervention.

### Observation n° 18.

Di P..., 70 ans

malade entré au service d'urgence le 17-5-65 pour syndrome abdominal aigu, probablement d'origine appendiculaire. Bon état général, intervention dans la nuit — appendice très inflammatoire — fermeture sur un drain. Les suites opératoires sont normales. Le 6<sup>e</sup> jour : douleur abdominale, ballonnement, agitation, température à 39°5. Le 7<sup>e</sup> jour, devant l'état général du malade, il est décidé de le renvoyer au service d'urgence pour surveillance ; T.A. = 10,5/6, pouls = 120, température = 39°5. Le 8<sup>e</sup> jour, à 5 h du matin, brusque effondrement tensionnel, pouls incomptable ; mais malgré une respiration très superficielle, le malade est vultueux, la circulation périphérique se fait bien. Un bilan biologique donne les résultats suivants : Amylase 640 U, Hématocrite 40 %, Cl 111 mEq/L, Na 114 mEq/L, K 4,2 mEq/L, RA 36 vol., Urée 0,96 g/L, Glycémie 1,28 g/L.

Malgré la perfusion de glucosé hypertonique et l'administration de novocaïne, d'hydrocortisone, de zymofren, de sang, de cédilanide, à 7 h la T.A. est toujours aussi basse, le pouls très rapide, la température est à 39°. Le malade s'agite.

On met en place un flacon de Rhéomacrodex avec 2 g de  $\gamma$ OH ; 1 h après l'état général n'est pas modifié.

Une perfusion de glucose à 20 % avec 50 mg de Percortène et 3 ampoules d'Hypertensine fait monter la T.A. à 12,5/6 et baisser le pouls à 128 ; mais l'agitation est telle qu'elle impose l'administration de 10 cg de Penthiobarbital. Le malade est transféré dans le service du Professeur PEYCELON où une nouvelle chute tensionnelle signalée à 11 h impose l'intervention.

Anesthésie :  $\gamma$ OH 4 g,  
Détubocurarine 15 mg,  
Intubation.

A l'ouverture il est découvert une vésicule perforée avec cholépéritoïne. L'intervention se passe sans incident, la tension est à 10. Suites immédiates normales. A 17 h, le 9<sup>e</sup> jour, nouveau collapsus. — RA = 8 ; glycémie = 16 g/L —. Malgré la thérapeutique mise en œuvre le malade meurt à 18 h.

### Observation n° 19.

KOC... Antoine 70 ans

est victime d'un accident de la voie publique le 24-2-1963, à 8 h 30.

Admis à 10 h 30, coma complet et flasque avec mydriase bilatérale prédominante à droite. Etat de choc très intense, T.A. imprenable, pouls comptable seulement à la fémorale, dyspnée avec pauses respiratoires, cyanose et lividités.

Le malade présente :

— un traumatisme crânien avec un important hématome fronto-temporal droit ;

— un broiement de la jambe droite ;

— une fracture ouverte des 2 os de la jambe gauche ;

— une fracture du poignet gauche.

L'abdomen est souple. Les urines recueillies par sonde sont claires.

Réanimation immédiatement mise en œuvre :

Injection intraveineuse rapide de 2 g de  $\gamma$ OH — quelques secousses musculaires sont observées —. En quelques minutes, le pouls devient perceptible à la radiale et la tension artérielle est prenable : maxima 6, minima ?

La même dose de 2 g de  $\gamma$ OH est renouvelée 10 mn après et une perfusion de 250 ml de soluté glucosé à 30 % contenant 20 unités d'insuline ordinaire, complexe vitamine B, KCl = 2 g est mise en place.

Remontée régulière et progressive de la T.A. qui, à 12 h, est à 12/8 tandis que le pouls se ralentit progressivement à 90, régulier et bien frappé. Le rythme respiratoire est redevenu régulier et ample, la ventilation efficace, les lividités ont disparu.

Les examens radiologiques ont été possibles dès la 1<sup>re</sup> heure et ont précisé les dégâts osseux.

Intervention à 12 heures :

Après mise en place d'une sonde d'aspiration gastrique, dénudation de la veine céphalique au 1/3 externe du bras et anesthésie générale (4 g de  $\gamma$ OH. — Diparcol dolosal — D-tubocurarine 10 mg. Perfusion de Dextran glucosé 500 ml, intubation intra trachéale et R.P.R.) il est procédé au parage des plaies des membres inférieurs et à l'immobilisation plâtrée des différentes fractures.

Pendant les périodes opératoire et post-opératoire, la tension artérielle est stable à 11-12 pour la maxima, le pouls calme 80-90, régulier ; aspect du malade très satisfaisant. La température est à 38 °.

Les urines émises au cours de 24 premières heures atteignent **un volume de 500 ml**. Un ionogramme pratiqué le lendemain matin (25-11-63) ne met en évidence aucun désordre hydro-électrolytique. Persistance d'un coma carus — sans signe clinique de lésion irritative ou en Foyer. Au cours de la seconde nuit le malade, ancien mineur silicosé à 30 %, s'encombre ; bien qu'il conserve une respiration régulière, une trachéotomie est décidée pour aspiration trachéo-bronchique. Alimentation par sonde œsophagienne.

Décès le 35<sup>e</sup> jour post-opératoire sans avoir repris connaissance.

### Observation n° 20.

M. P... Jean, 36 ans.

En état d'éthylisme aigu, chute d'un tracteur le 3-9-63, à 21 h. N'est découvert qu'à 2 heures du matin le 4-9-63. Admis à 8 heures à la clinique.

Etat confusionnel consécutif aussi bien à l'état d'ébriété qu'au choc très intense : pouls imprénable à la radiale. — T.A. maxima 6, minima ?. Lividités et marbrures des extrémités. Lit sous-unguéal cyanotique.

Le malade, polytraumatisé, présente :

- 1) Luxation de la hanche gauche avec fracture du cotyle ;
- 2) Fracture fermée du péroné gauche au 1/3 inférieur.
- 3) Fracture par écrasement des 3<sup>e</sup> et 4<sup>e</sup> métatarsiens droits.

L'abdomen est souple, il ne semble pas, à ce 1<sup>er</sup> examen, exister de lésions abdominales associées.

Le sondage de la vessie ramène seulement 50 ml d'urines (il ne semble pas y avoir eu de miction depuis le moment de l'accident, le malade ne s'étant pas souillé et n'ayant pas uriné spontanément.) Ces quelques ml d'urine contiennent de l'albumine en grande abondance 2 g/l et de nombreux cylindres granuleux, des leucocytes, des leux, des leucocytes, des hématies, des cellules épithéliales. La concentration de l'urée urinaire est de 1,87 g/l. A noter aucun antécédent connu d'insuffisance rénale.

Dans le sang : hématokrite 31 %, Urée 0,78 g/L, K 5 mEq, Na 134 mEq, Cl 97 mEq.

8 h 45. Réanimation.

Pour calmer l'agitation et la souffrance : Equanil. 400 mg, Bécilan. 250 mg, Dolosal. 50 mg.

Mise en place d'une perfusion intraveineuse de Dextran glucosé 500 ml et perfusion rapide associée à 50 mg d'hémisuccinate d'hydrocortisone. Echec : le pouls restant incomptable et la T.A. à 5-6 pour la maxima.

9 h 40.

Injection intraveineuse de 2 g de  $\gamma$ OH avec 0,10 g de Penthiobarbital. — 2 g de  $\gamma$  OH injectés à nouveau à 9 h 50.

En 10 mn, sans qu'apparaissent de myoclonies, la T.A. remonte à 9-7, le pouls est facilement comptable, rapide à 140. Le malade s'assoupit calmement.

10 h 30.

T.A. : 14/8. — Pouls : 100.

Amélioration très nette des signes périphériques de choc.

Les examens radiologiques sont possibles.

Soluté glucosé 30 % 250 ml, KCl 2 g, Insuline 20 unités, B<sub>1</sub> B<sub>6</sub> B<sub>12</sub>.

11 h 30.

T.A. 15/8, pouls 90.

La diurèse se rétablit.

Ionogramme sanguin : K 4,65 mEq, Na 135 mEq, Cl 103 mEq.

Numération : G.R. 3.950.000, G.B. 6.600.

Intervention à 12 h.

Sous anesthésie générale, intubation ; Fluotane — O<sub>2</sub> —

Transfusion sanguine. Réduction de la luxation de la hanche gauche, mise en place d'une broche transcondylienne pour traction continue sur lit de Riennau. Plâtres de la jambe G. et du pied D.

Suites opératoires immédiates très simples.

Malade calme. Disparition complète des signes de choc. T.A. 14/8 avec une légère poussée hypertensive à 18 h.

Urines abondantes :

950 ml les premières 24 h ne contenant plus d'albumine, mais encore quelques cylindres granuleux et hyalins, concentration urinaire 11,5 g/l.

2.250 ml les 2 jours suivants. Urée sanguine 0,38 g/l le 10-9-63.

Le 20-9-63. Oséosynthèse de la fracture du cotyle (Dr Farizoir) dans de bonnes conditions.

Le malade est autorisé à quitter la clinique le 19-11-63.

### Observation n° 27

B... Jean, 50 ans

est admis le 9-3-65, à 14 h 30, à la suite d'un accident d'automobile survenu 2 h avant.

1°) Traumatisme thoraco-abdominal fermé.

2°) Plaies de la face, de la jambe droite, de la région palpébrale droite avec large décollement cutané.

Etat de choc d'une gravité extrême :

Malade obnubilé demi-conscient répond par monosyllabes aux questions. T.A. = 0, pouls imprenable, pâleur extrême. Surtout pauses respiratoires.

Intubations trachéales immédiates et respiration artificielle mécanique (RPB) Protoxyde — O<sub>2</sub> 50 %.

En attendant résultat du groupage :

4 g de  $\gamma$ OH + 0,10 g de Penthotal : T.A. = 8,  $\pi$  = 140.

10 mn plus tard 2 g de  $\gamma$ OH, même situation.

Perfusion Solution glucosé 10 % 250, Kcl 2 g, Insuline ordinaire 20 U., B<sub>1</sub> B<sub>6</sub> B<sub>12</sub>.

Après une demi-heure, situation nettement améliorée, T.A. = 10/6,  $\pi$  = 120, mais qui se dégrade rapidement malgré les transfusions.

A l'examen signes d'hémithorax et d'hémo-péritoine progressif. Des radiographies sont cependant possibles sans mobiliser le malade : elles montrent une importante ascension du foie dans l'hémithorax droit, probablement par rupture diaphragmatique.

Intervention 15 h 30. Sous transfusion. — AG  $\gamma$ OH 4 g, Dextro-moramidol.

Respiration artificielle mécanique.

Compte rendu opératoire Docteur FARIZONI :

Laparotomie médiane — important hémopéritoine évacué — la rate est éclatée : splénectomie.

Déchirure du mésentère avec plaie de l'artère mésentérique supérieure qui saigne en jets.

Volumineux hématome rétropéritonéal : région pancréatique et fosse iliaque gauche.

Fissure large de la convexité et du hile du foie : cet organe se trouve dans l'hémithorax droit car l'hémidiaphragme droit est rompu, et désinséré dans les insertions pariétales. Enorme hématome sous capsulaire. Le malade meurt à la fin de l'intervention, à 18 h.

---

## B. - TABLEAU DES RÉSULTATS

Chez 21 malades en état de choc après

|                                       |        |                                                                                                                  |
|---------------------------------------|--------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Hématémèses . . . . .                 | 2 fois | 68 ans.                                                                                                          |
| Syndrome occlusif . . . . .           | 5 fois | 78 ans - 74 - 76 - 82 - 72 ans.                                                                                  |
| Infarctus iléo-mésentérique . . . . . | 1 fois | 59 ans.                                                                                                          |
| Syndrome abdominal . . . . .          | 3 fois | 57 - 82 - 70 ans.                                                                                                |
| Polytraumatisme . . . . .             | 9 fois | dont : 1 rupture de foie, 24 ans<br>1 rupture de rate 50 ans<br>7 divers : 48 - 45 - 45 - 46 - 27 - 70 - 36 ans. |
| Fracture du col du fémur . . . . .    | 1 fois | 82 ans.                                                                                                          |

Le  $\gamma$ OH a été employé 31 fois pour :

### 1) LA RÉANIMATION :

#### a) 18 fois en perfusion lente.

| Obs. | Médications                                                    | T.A.  |       | Pouls |       | Remarques                                                     |
|------|----------------------------------------------------------------|-------|-------|-------|-------|---------------------------------------------------------------|
|      |                                                                | avant | après | avant | après |                                                               |
| 1    | 3 g $\gamma$ OH - Rhéomacrodex<br>1 flacon 500 ml              | Imp.  | 81/2  | Imp   | 120   | Effet obtenu après 40 mn stable, Conscience retrouvée.        |
| 12   | 4 g $\gamma$ OH - Rhéomacrodex<br>1 flacon 500 ml              | 5     | 13    | Imp   | 120   | Effet obtenu après 1 h.                                       |
| 15   | 2 g $\gamma$ OH - Rhéomacrodex<br>1 flacon 500 ml              | Imp.  | Imp.  | Imp.  | Imp.  | Echec dans l'immédiat mais action positive de l'hypertensine. |
| 5    | 2 g $\gamma$ OH - Glucosé 20 %<br>500 ml                       | 5     | 10    | Imp.  | 130   | Effet obtenu après 2 h.                                       |
| 6    | 3 g $\gamma$ OH - Glucosé 10 %<br>500 ml                       | Imp.  | 10    | > 140 | 126   | Effet obtenu après 3 h.                                       |
| 19   | 2 g $\gamma$ OH - Glucosé 30 %<br>250 ml                       | 6     | 12    | > 140 | 90    | A déjà reçu 2 g de $\gamma$ OH.                               |
| 2    | 3 g $\gamma$ OH - Xylo 2 % (1 flacon) - Glucosé 10 %<br>500 ml | Imp.  | 10    | > 140 | 108   | TA augmente progressivement en 3 h. Narcose .                 |

| Obs. | Médications                                                     | T.A.  |       | Pouls |       | Remarques                                                         |
|------|-----------------------------------------------------------------|-------|-------|-------|-------|-------------------------------------------------------------------|
|      |                                                                 | avant | après | avant | après |                                                                   |
| 5    | 3 g $\gamma$ OH - Xylo 2 % (1 flacon) - Glucosé 10 % 500 ml     | 6     | 9     | > 140 | 130   | Effondrement de la TA 5 h après.                                  |
| 13   | 3 g $\gamma$ OH - Xylo 2 % (1 flacon) - Glucosé 10 % 500 ml     | Imp.  | 10,5  | > 140 | 120   | Diurèse 150 ml.                                                   |
| 15   | 2 g $\gamma$ OH - Xylo 2 % (1 flacon) - Glucosé 10 % 500 ml     | 11    | 11,5  | 110   | 106   | Stabilisation et crises d'épilepsie chez un « delirium tremens ». |
| 6    | 4 g $\gamma$ OH - Sang 500 ml - Glucosé 10 % 500 ml             | Imp.  | 17    | > 140 | 80    | Effet 1 h 30 après inj. du $\gamma$ OH dans la sous-clavière.     |
| 11.  | 3 g $\gamma$ OH - Heptamyl 2 amp. - Rhéo macrodex               | Imp.  | 12    | 140   | 100   | Nécessite la répétition de l'association 6 h après.               |
| 11   | 3 g $\gamma$ OH - Heptamyl 2 amp. - Rhéo macrodex 500 ml 500 ml | Imp.  | 12    | 140   | 100   | Efficace pour la 2 <sup>e</sup> fois.                             |
| 1    | 2 g $\gamma$ OH - Hydergine 3 amp. - Glucosé 10 % 500 ml        | 8     | 15    | 140   | 96    | A reçu aussi 1 Xylo à 2 % et 500 ml de sang.                      |
| 8    | 3 g $\gamma$ OH - Hydergine 3 amp. - Glucosé 10 % 500 ml        | 5     | 10    | 130   | 100   |                                                                   |
| 9    | $\gamma$ OH - Glucosé - Xylo - Heptamyl                         | 5     | 10    | 140   | 104   | Effet obtenu 2 h après. Respiration facilitée.                    |
| 18   | $\gamma$ OH - Cédilanide-Rhéomacro                              | Imp.  | 12,5  | 140   | 108   | Amélioration pendant 6 h.                                         |
| 6    | 2 g $\gamma$ OH - Adrénaline                                    | Imp.  | 10    | 140   | 140   | Effet obtenu après 1 h 30. Intervention possible.                 |

**b) 5 fois en perfusion rapide.**

|    |                                          |      |    |       |     |                                                           |
|----|------------------------------------------|------|----|-------|-----|-----------------------------------------------------------|
| 16 | 3 g $\gamma$ OH - Glucosé 10 % 500 ml    | Imp. | 11 | Imp.  | 102 | Effet en 20 mn. Narcose.                                  |
| 4  | 3 g $\gamma$ OH - Rhéomacro-dex 1 flacon | 5    | 10 | Imp.  | 128 | Effet obtenu en 30 mn. 250 ml d'urine.                    |
| 20 | $\gamma$ OH 4 g                          | 5    | 14 | Imp.  | 100 | Effet obtenu en 1 h. Pas de myoclonies. 950 ml d'urine.   |
| 21 | $\gamma$ OH 4 g                          | Imp. | 8  | Imp.  | 120 |                                                           |
| 21 | $\gamma$ OH 2 g                          | 8    | 10 | > 140 | 120 | Effet obtenu après 10 mn. A déjà reçu 4 g de $\gamma$ OH. |

## 2) LA RÉANIMATION-ANESTHÉSIE :

| Obs. | Médications                                   | T.A.  |       | Pouls |       | Remarques                                                              |
|------|-----------------------------------------------|-------|-------|-------|-------|------------------------------------------------------------------------|
|      |                                               | avant | après | avant | après |                                                                        |
| 14   | 6 g $\gamma$ OH - Dextran -<br>Novo 1 % 20 ml | Imp.  | 10    |       |       | La dose utilisée pour combattre le choc entraîne une bonne anesthésie. |

## 3) L'ANESTHÉSIE :

|    |                                                               |    |    |     |  |                                                                                     |
|----|---------------------------------------------------------------|----|----|-----|--|-------------------------------------------------------------------------------------|
| 17 | 2 g $\gamma$ OH - Proto - O <sub>2</sub> -<br>Dextronamide    | 9  | 14 |     |  | Stabilité tensionnelle et bonne ventilation.                                        |
| 19 | 4 g $\gamma$ OH - Diparcol -<br>Dolosal - D. tubo - Dextran   | 11 |    | 85  |  | Stabilité tensionnelle et bonne ventilation.<br>Diurèse 500 ml.                     |
| 21 | $\gamma$ OH - Dextromoramide                                  |    |    |     |  | Le $\gamma$ OH a permis l'intervention. Mais l'arrêt cardiaque a néanmoins eu lieu. |
| 1  | 3 g $\gamma$ OH - Proto - O <sub>2</sub> D.<br>tubo - Palfium | 10 |    | 120 |  | Stabilité tensionnelle. Pouls bien frappé.                                          |
| 6  | 4 g $\gamma$ OH - Pentobarbital 0,15 g - Flaxédil 80 mg       | 10 | 16 | 80  |  | Augmentation de la tension artérielle en 5 mn.                                      |
| 7  | 4 g $\gamma$ OH - D. tubo 18 mg<br>Penthiobarbital 0,10 g     | 11 |    | 112 |  | Ventilation facile, équilibre cardiovasculaire satisfaisant.                        |
| 18 | 4 g $\gamma$ OH                                               | 10 |    | 110 |  |                                                                                     |

## CHAPITRE III

---

### ANALYSE DES RÉSULTATS

---

Le  $\gamma$ OH a été utilisé pour le traitement des chocs d'origines diverses dans 57 cas ; nous en présentons ici 21.

Nous avons en outre une expérience beaucoup plus étendue de l'emploi de ce produit à titre de narcotique au cours d'anesthésie générale.

En particulier, dans la thèse de Mme A.-M. FRANÇOIS est cité le cas d'une intervention césarienne imposée par une rupture utérine. S'il n'a pas été possible de sauver l'enfant, par contre on a pu noter la simplicité avec laquelle l'intervention a été menée.

Il aurait été souhaitable de présenter d'autres observations concernant les interventions sur des patients en très mauvais état général. Toutefois, il nous semble que les 21 observations sur lesquelles nous avons des documents assez complets sont suffisantes pour permettre d'apprécier l'intérêt de cette drogue.

#### **Technique d'emploi.**

Dans notre expérience personnelle le  $\gamma$ OH a toujours été employé en perfusion relativement lente à l'exception des cas n° 16 et 4 où la perfusion a été administrée en quelques minutes.

Nos doses ont varié de 2 g à 4 g, elles ont parfois été renouvelées au cours de l'évolution du choc comme dans les observations n° 1 (5 g), n° 5 (4 g), n° 6 (13 g), n° 11 (6 g). Nous avons employé ces doses assez faibles pour éviter un état de narcose trop approfondi auquel pourtant nous avons abouti (observation n° 2).

Mais il est possible que des doses plus importantes étaient nécessaires. En effet, M. Régent a utilisé le  $\gamma$ OH en injection I.V. directe à des doses variant de 4 g à 6 g, parfois répétées et suivies de la mise en place d'une perfusion de :

Solution glucosée 30 % 250 ml, Insuline ordinaire 20 unités, KCl 2 g, B<sub>1</sub> B<sub>6</sub> B<sub>12</sub>.

associée à un soluté macromoléculaire ou transfusion sanguine selon l'étiologie.

P. TROSSAT, lui, avait administré 6 g en 1 injection (obs. 14). Le problème de la dose de produit à administrer imposera sans doute un complément de recherches, si l'on en juge par le seul test d'action facile à observer — l'état de narcose — On constate en effet que, quel que soit le poids du malade, les effets de 3, 4, ou 6 g de  $\gamma$ OH ont une durée d'action à peu près comparable : en moyenne 2 heures.

### **Analyse des résultats.**

Les indications ont toujours été portées dans des états de choc d'une gravité extrême, installés après un polytraumatisme ou secondaires à un syndrome abdominal aigu chez des personnes âgées. Ainsi 9 ont entre 20 et 50 ans, 26 ont entre 50 et 60 ans, 7 ont entre 60 et 80 ans, 3 ont plus de 80 ans.

Le symptôme principal du choc étant le déséquilibre cardio-circulatoire avec diminution du chiffre de la tension artérielle et augmentation du pouls, on est tenté de conclure que l'action du  $\gamma$ OH sur l'état de choc est remarquable. En effet à l'occasion des 21 observations présentées 29 fois sur 31 le  $\gamma$ OH a conduit à une élévation tensionnelle durable accompagnée d'une amélioration du rythme cardiaque : pouls moins rapide et bien frappé.

En fait nous ne devons pas nous dissimuler que le produit n'a été utilisé seul que 4 fois. Le tableau donne le détail des associations. Les produits qui ont été employés avec le  $\gamma$ OH ou bien ne sont pas classiques dans le traitement des chocs comme l'hydergine ou bien sont des adjuvants qui n'ont jamais fait la preuve d'une efficacité : sérum glucosé, xylocaïne, heptamyl, cédinalide. On ne peut éliminer toute action de leur part ; et nous devons même discuter de l'intérêt de l'association du  $\gamma$ OH avec tel ou tel d'entre eux.

L'analyse fine des observations que nous présentons, semble indispensable à une meilleure compréhension du mode d'action du  $\gamma$ OH. L'observation la plus démonstrative nous paraît être l'obs. n° 1. Sans aucun doute, ce patient d'état général très médiocre aggravé par le transport, est arrivé dans le service dans un état pré-agonique. Le pouls fémoral n'était pas perçu, le rythme respiratoire supérieur à 40 laissait supposer une ventilation totalement inefficace et l'agitation ne permettait aucun examen. En vérité le  $\gamma$ OH a été administré avec une ampoule de Cédilanide et du Rhéomacrodex, mais lorsque l'état de choc a cédé, en 40 mn, 250 à 300 ml du flacon avaient été perfusés et nous ne pensons pas que la perfusion liquidienne puisse être considérée comme la seule responsable de cette amélioration.

Plus tard 2 nouveaux grammes de  $\gamma$ OH avec du glucose, de la xylocaïne et de l'hydergine permettent encore une amélioration. La xylocaïne et l'hydergine sont sur le plan vasculaire pur des hypotenseurs, il faut donc admettre que là encore le  $\gamma$ OH a eu une action propre.

Nous ne pouvons juger que par comparaison avec la thérapeutique classique habituellement préconisée dans ce cas, c'est-à-dire les vaso-constricteurs puissants.

Ce malade luttait intensément contre des résistances périphériques considérables matérialisées par une vaso-constriction généralisée ; et l'administration de noradrénaline aurait sans doute conduit à une défaillance cardiaque car le cœur n'eut pas été capable de faire l'effort énergétique imposé par cette nouvelle élévation du mur capillaire.

Plus tardivement l'action du  $\gamma$ OH a été à nouveau bénéfique puisqu'elle a permis de réaliser l'intervention sans l'appoint de barbituriques dont on connaît la toxicité chez le choqué.

Il faut noter à propos de cette observation (ce qui a été vérifié dans la plupart des autres) que le  $\gamma$ OH entraîne un assoupissement mais rarement un état de narcose (sauf obs. n° 2). Ainsi le  $\gamma$ OH ne pose aucun problème de ventilation car tous les réflexes sont conservés.

Il faut souligner également que nous n'avons jamais eu personnellement (sauf dans 1 cas, obs. n° 15 concernant un éthylique) à signaler des myoclonies ou des crises d'épilepsie à l'occasion de l'administration du  $\gamma$ OH.

Les observations 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 rapportent la thérapeutique d'états de chocs survenus au cours de syndromes abdominaux d'étiologies très différentes. Les obs. 2, 4, 5, 9, 10 sont dues à des occlusions intestinales ; les obs. 6 et 7 à une hémorragie digestive ; l'obs. 3 à une perforation gastrique ; l'obs. 8 à un syndrome abdominal d'origine artéritique. Dans tous ces cas nous avons l'impression que le syndrome de choc a pu être en partie corrigé par l'administration de  $\gamma$ OH.

Le  $\gamma$ OH a été donné :  
dans une perfusion de grosses molécules ..... Obs. 3-4-10  
(rhéomacrodex ou dextran)

Plus une transfusion de sang importante ..... Obs. 6-7

Avec des adjuvants tels que Cédilanide ..... Obs. 2-3-5-9  
Heptamyl  
Xylocaïne

Nous ne pouvons juger que par comparaison, ainsi une grande expérience du traitement des chocs en urgence nous permet d'affirmer qu'avec les médications classiques il est rarement observé un rétablissement aussi rapide de l'équilibre cardio-vasculaire : tension artérielle stabilisée à 12 pour le chiffre maximum, pouls ralenti et bien frappé, disparition de la cyanose.

Dans l'obs. 2 la T.A. passe de 7 à 10 en moins de 2 h.

Dans l'obs. 5 le  $\gamma$ OH associé à du glucose ramène 2 fois la T.A. à la normale en 1 h.

Dans l'obs. 6 concernant une hémorragie grave la T.A. passe à 17 en 1/2 h alors que la transfusion n'a été que de 500 ml. Elle remonte à 10 en 1 h 3/4 après un nouveau collapsus. Le même phénomène se reproduit une 3<sup>e</sup> fois.

Dans tous les cas un résultat identique est obtenu.

Il faut reconnaître toutefois qu'il n'est pas durable et qu'en l'absence d'une thérapeutique étiologique l'amélioration n'est que momentanée ; ce qui explique l'échec final observé (obs. 3-5-10). Dans l'obs. 3 le diagnostic n'a pas été fait et aucune intervention pratiquée.

L'obs. 5 est le cas d'un syndrome occlusif chez une femme âgée présentant des lésions abdominales très importantes. On peut admettre que l'état d'intoxication était trop avancé pour que le geste chirurgical suffise à prévenir l'issue fatale.

L'obs. 10 rapporte l'histoire d'un patient qui présentait un syndrome occlusif et pour lequel l'indication chirurgicale ne fut pas posée. Une hématomérose de sang rouge survint brusquement et ne put pas être compensée.

Nous devons aussi signaler que l'action du  $\gamma$ OH s'est révélée efficace aussi bien dans les états de chocs d'origine toxique que d'origine hémorragique.

Les observations suivantes concernant les chocs d'origine traumatique.

L'obs 12 est simple ; cependant elle montre que l'association Rhéomacrodex -  $\gamma$ OH a permis de rétablir un équilibre cardio-vasculaire dans un cas de choc gravissime complété d'anoxie d'origine mécanique.

L'obs. 14 est comparable à la seule différence que le  $\gamma$ OH a été utilisé à la fois en qualité de « médicament du choc » et de narcotique.

L'obs. 16 est intéressante car elle montre qu'un flacon de Rhéomacrodex avec Heptamyl perfusé rapidement n'a entraîné **aucune amélioration** alors qu'au contraire la seconde perfusion de glucosé à 10 % avec  $\gamma$ OH amène la **correction** de l'équilibre cardio-vasculaire. Fait retrouvé dans les obs. 10-20.

L'obs. 13 peut être considérée comme un échec du  $\gamma$ OH puisque ce malade polytraumatisé qui avait été amélioré par l'administration

de glucosé à 20 % avec 3 g de  $\gamma$ OH et xylo. supporte sans doute relativement bien une intervention difficile thoraco-abdominale mais fait un arrêt cardiaque en fin d'intervention. Peut-il être avancé qu'il aurait été souhaitable de réaliser la narcose avec une nouvelle dose de  $\gamma$ OH plutôt qu'avec du penthobarbital ? Nous n'osons l'affirmer.

L'obs. 17 concerne un malade de 82 ans très déficient et dans un état général plus que médiocre. Elle ne nous permet d'apprécier autre chose que la parfaite inocuité du  $\gamma$ OH en tant que narcotique et son atoxicité chez le vieillard.

Les observations apportées par M. Régent nous présentent 3 poly-traumatisés très gravement atteints. Un seul a survécu malgré un état d'éthylisme reconnu ; il s'agit du plus jeune.

Dans les 3 cas le  $\gamma$ OH est administré immédiatement à la seringue et la thérapeutique adjuvante est secondaire. L'efficacité du produit sur l'équilibre cardio-vasculaire est évidente.

Dans l'obs. 19 on peut admettre que la mort du malade est d'origine centrale et qu'il ne s'agit pas d'un échec de la thérapeutique de choc.

Il en est de même dans l'obs. 20 au cours de laquelle le malade supporte bien l'intervention. Seule l'obs. 21 peut être considérée comme un échec, mais il faut bien reconnaître que les lésions abdominales présentées par le malade étaient trop importantes.

Il nous reste à discuter 2 observations intéressantes sur le plan de l'utilisation du produit.

L'obs. 15 qui sort du cadre de notre travail, montre que le  $\gamma$ OH reste contre-indiqué dans les états de pré-délirium et de délirium tremens. Dans ce cas précis, l'administration de  $\gamma$ OH a failli coûter la vie du malade qui est heureusement en période de convalescence.

L'obs. 18 est un échec indiscutable du  $\gamma$ OH dans le traitement des états de choc. Nous avons déjà observé le cas d'un échec comparable. Il s'agissait d'un homme âgé admis avec le diagnostic de syndrome abdominal aigu en état de collapsus complet (infarctus du myocarde après examen). L'administration d'un flacon de glucosé 20 % avec insuline, une ampoule de cédilanide et une ampoule de théophylline amena aucune amélioration et devant l'aggravation du malade il avait été mis en place un flacon de rhéomacrodex avec 3 g de  $\gamma$ OH en perfusion lente. Cette thérapeutique n'apporta aucune amélioration et l'exitus survint 2 h après.

L'obs. 18 est différente car elle concerne un état de choc très particulier et rare : la T.A. et le pouls sont imprenables mais l'oxygénation est parfaite, le visage est même vultueux — la circulation

périphérique au niveau des ongles et des orteils est correcte. On pense à un choc d'origine toxique mais la bonne circulation périphérique fait rejeter l'hypothèse d'une vaso-dilatation paralytique. L'administration de glucosé avec novocaïne, cortisone, zymofren est inefficace. Le collapsus persiste pendant 5 h ; la transfusion de sang, l'injection de Rhéo- $\gamma$ OH ne modifient en rien le tableau au cours des 2 heures suivantes. Seule l'hypertensine dans du glucosé à 20 % ramène la tension à un chiffre normal. Elle permet le transport du malade mais la tension s'effondre à nouveau dès l'arrêt de la perfusion. A ce moment, l'administration de 4 g de  $\gamma$ OH permet de pratiquer une intervention abdominale chez ce malade en ramenant la T.A. au-dessus de 10 et en ralentissant le pouls. Néanmoins cette amélioration n'est que momentanée puisque l'exitus survient 5 h après l'opération dans un tableau de coma diabétique. Cette hyperglycémie (16 g/L) est d'ailleurs inexplicable car la glycémie du matin était de 1,18 g/l, et les perfusions de glucose au cours du traitement ont été compensées par de l'insuline. Ces chiffres ne permettent pas d'établir une relation entre ce fait et l'Hyperglycémie signalée par H. Laborit et Buchard (27).

Cette observation présente l'intérêt de démontrer que l'emploi du  $\gamma$ OH au début du traitement du choc ne s'oppose pas à celui de médicaments vasoconstricteurs si elles se révèlent indispensables.

La première administration de  $\gamma$ OH n'a apporté aucune amélioration apparente, tandis que l'efficacité de l'hypertensine a été immédiate et sans conséquence fâcheuse pour le patient. Mais ce type de choc en vasoplégie pouvait laisser présager d'emblée une indication des vaso-constricteurs.

Il faut aussi noter que, l'hypertensine étant arrêtée depuis 2 h, la nouvelle dose de  $\gamma$ OH administrée au début de l'intervention a été efficace.

On peut penser que la 1<sup>re</sup> injection de  $\gamma$ OH a préparé l'action bénéfique de l'hypertensine.

Il nous reste à signaler qu'une diurèse relativement abondante a été signalée 4 fois (obs. 4-13-19-20) après administration de  $\gamma$ OH.

---

## CHAPITRE IV

---

### ESSAI D'INTERPRÉTATION DU MODE D'ACTION DU 4-HYDROXYBUTYRATE DE SODIUM

---

L'analyse des observations que nous venons de présenter montre nettement l'action du  $\gamma$ OH sur l'état cardio-vasculaire du choqué. Il est même probable que l'action du  $\gamma$ OH est complexe et que ses effets périphériques cardio-vasculaires sont la conséquence de faits métaboliques généraux comme le suggère LABORIT.

Quelques hypothèses peuvent aider à interpréter son mode d'action :

— une propriété hypnotique sinon narcotique doit d'abord être retenue. L'état de choc est entretenu ou aggravé par la douleur et par l'angoisse ; dès lors, faut-il supposer que le seul fait de ralentir ou de supprimer l'activité corticale suffit à entraîner l'amélioration de l'état du malade ? PAVLOV et ses disciples avaient déjà proposé la narcose comme un des moyens adjuvants du traitement de choc quelle que soit son origine.

Pourtant si c'était la seule cause de son action on comprendrait mal comment il a pu être efficace dans un cas au moins de choc hémorragique vrai ; la malade ne témoignait aucune angoisse ni douleur particulières (obs. 7)..

Nous présentons également 2 autres observations au cours desquelles le malade était totalement inconscient au début du traitement, et le  $\gamma$ OH a ramené l'état de conscience (obs. 1-6).

Toutefois cet effet hypnotique ou narcotique nous apparaît être intéressant pour 2 raisons :

1) dans un certain nombre de cas le produit a pu servir soit de prémédication, soit même d'anesthésique.

2) il ne semble pas avoir modifié l'état de contracture et n'a pas gêné le chirurgien dans l'établissement de son diagnostic.

— Les effets tonocardiaques du produit — si l'on admet que ce terme sous-entend du point de vue clinique hypertension artérielle et ralentissement du pouls — ont été signalés par de nombreux auteurs. Ce sont ces effets qui ont été mis en évidence dans nos observations. Au cours de l'étude pharmacodynamique nous avons vu que les faits expérimentaux ne permettent pas de conclure à l'action tonocardiaque certaine du  $\gamma\text{OH}$ .

L'effet bradycardisant a toujours été notable mais est resté dans des limites très acceptables, compte tenu du fait qu'au départ la tachycardie était extrême.

Nous n'avons jamais pratiqué d'électro-cardiogramme sous l'action du  $\gamma\text{OH}$ , il ne nous est donc pas possible d'apporter une interprétation des faits cliniques.

Les effets centraux au niveau de l'arc réflexe cortical seraient pour LABORIT une des propriétés fondamentales du  $\gamma\text{OH}$ , produit biologique existant dans le cerveau humain (BESSMAN).

En fait, on connaît très mal son rôle et encore plus mal l'importance de ce rôle dans le métabolisme énergétique de la substance cérébrale. Il n'en demeure pas moins que l'hypothèse avancée par LABORIT à partir de sa conception d'orientation des voies métaboliques lui permet d'expliquer certains effets.

Ces effets métaboliques jouent certainement un rôle important par l'épargne protidique qui est réalisée et la repolarisation membranaire qu'il facilite avec semble-t-il la rentrée du potassium cellulaire. Ce dernier mécanisme est discuté par l'école des physiologistes lyonnais.

Nos essais purement cliniques ont sans doute comporté un certain nombre de bilans biologiques mais n'ont pas été menés avec la rigueur nécessaire pour pouvoir les interpréter.

En résumé, il nous est difficile de dire avec certitude comment a agi le  $\gamma\text{OH}$  ; le nombre de nos observations est d'ailleurs trop limité et parfois celles-ci sont trop hétérogènes pour nous permettre d'avancer une hypothèse.

Les résultats cliniques sont pourtant suffisamment intéressants pour que nous soyons tentés de poursuivre dans cette voie et même, si possible, de réaliser des observations pures avec des bilans complets et précis.

---

## CONCLUSIONS

---

Le  $\gamma$ OH, inhibiteur central physiologique, d'action thalamo-corticale probablement par orientation des voies métaboliques à l'échelon cellulaire, est un narcotique myorésolutif, non déprimeur respiratoire, atoxique, et en outre il est hypertenseur et bradycardisant.

Les propriétés que nous lui connaissons en anesthésiologie et son intérêt dans la narcose des malades choqués nous ont conduit à tenter de l'utiliser dans le traitement du choc sans chercher à bénéficier des propriétés « anesthésiques ».

Ce produit a été employé dans 57 cas dont nous avons présenté 21 observations.

L'analyse de ces observations, dont la majorité concernent des patients d'âge avancé, montre **29 fois sur 31** une amélioration de l'équilibre cardio-vasculaire sous l'action du  $\gamma$ OH.

L'action favorable obtenue n'est toutefois que momentanée et le traitement étiologique du choc reste essentiel.

Le produit a été associé dans le tiers des cas à un soluté de remplissage dont l'action sur la masse sanguine doit être retenue. Cependant l'action a été obtenue 8 fois alors que les adjuvants employés ne peuvent être considérés efficaces sur les chiffres de la tension artérielle.

Cet emploi purement clinique du produit, sans examens complémentaires biologiques suffisamment nombreux et précis, ne nous permet que d'évoquer le mécanisme d'action du produit.

Les résultats obtenus sont assez démonstratifs pour nous inciter à de nouvelles applications du  $\gamma$ OH dans les états de choc.

Vu :

Le Doyen,  
J.F. CIER

Le Président de la Thèse,  
CREYSSEL

Vu et permis d'imprimer :  
LYON, le 9 Juin 1965

Le Recteur, Président du Conseil de l'Université,

P. LOUIS

---

## BIBLIOGRAPHIE

---

1. BESSMAN S.P.J. FISHBEIN W.N. - Gamma-hydroxybutyrate, a normal brain metabolite. *Nature* (London), 1963, **200**, 1207-1208.
2. BLAISE J. - Impressions cliniques sur l'anesthésie au  $\gamma$ OH. *Anesth. Analg.* (Paris), 1963, **XX**, I, pp. 657-659.
3. BRUE F., LABORIT H., BARON C. - Etude des effets tensionnels du 4Hydroxybutyrate de sodium chez le lapin et de leur modification par l'injection d'hydroquinone. *Agressologie*, 1961, **II**, 6, pp. 627-629.
4. BRUE F., LABORIT H., BARON C. - Etude des effets tensionnels du 4Hydroxybutyrate de sodium et de l'hydroquinone chez le lapin, après suture des deux X et après injection bilatérale à la novocaïne des régions sinu-carotidiennes. *Agressologie*, 1961, **II**, 6, pp. 631-632.
5. BRUE F., LABORIT H., BARON C. - A propos de l'action du 4Hydroxybutyrate de sodium sur la pression artérielle chez le lapin. Hypothèse d'une inhibition des barorécepteurs vasculaires. *Agressologie*, 1961, **II**, 6, pp. 635-639.
6. CAHN J., ALANO J., BAMBERGER I., GEORGES G., HAUSER F., HELBEEQUE C., HEROLD C., HEROLD M., KABACOFF O. - Etude pharmacologique préliminaire comparée du 4Hydroxybutyrate de sodium et des formes D et L de la hydroxy diméthyl butyrolactone. *Agressologie*, 1960, **I**, 6, p. 619.
7. CAMPAN L., ESPANO M.T. - Essai du 4Hydroxybutyrate de sodium en narcoanalgésie. *Agressologie*, 1961, **II**, 3, pp. 283-293.
8. CHARTIER M., BARRIER G., HIDDENS - Première utilisation, du 4Hydroxybutyrate de sodium en obstétrique. *Gynec. obstet.*, 1962, **XIV**, pp. 649-655.
9. CREYSSSEL J., SUIRE P. - Le choc traumatique. Etude clinique, physiopathologique. Préface du Professeur R. Leriche. 1944, Paris. Ed. Masson et Cie. 1 volume, 311 p.

10. DELEUZE R. - Les substances antihistaminiques et dérivées de la parathiazine en anesthésie. Incidences de leur emploi sur le choc et la maladie post-opératoire. Thèse, Lyon, 1953.
11. DROUET J., LABORIT H. - Action de l'acide aminobutyrique et de l'acide 4Hydroxybutyrique sur le réflexe monosynaptique. *Agressologie*, 1963, IV, 2, pp. 153-155.
12. DROUET J., LABORIT H. - Réflexe monosynaptique et le 4Hydroxybutyrate de sodium. *Agressologie*, 1962, III, 3, pp. 481-488.
13. DU CAILAR J., HERAIL J. - Le 4Hydroxybutyrate de sodium en chirurgie cardiovasculaire. *Agressologie*, 1962, III, 1, pp. 209-216.
14. DU COUEDIC H. et A., VOISSE M. - Contribution à l'étude du 4Hydroxybutyrate de sodium dans le traitement des états anxieux aigus. *Agressologie*, 1964, V, 1, pp. 73-83.
15. DUMON M. - L'anesthésie au penthiobarbital sodique dans l'occlusion intestinale. Thèse, Bordeaux, 1960.
16. FRANÇOIS A.M. - Contribution à l'étude de l'anesthésie dans la césarienne. Essai du 4Hydroxybutyrate de sodium. Thèse, Lyon, 1964.
17. GROUBE F. - Le 4Hydroxybutyrate de sodium en chirurgie générale et en chirurgie gériatrique. Thèse, Marseille, 1963.
18. HEROLD M., KABACOFF O., CAHN J. - Recherches sur la prolongation du temps de fonction du cœur par le 4Hydroxybutyrate de sodium chez la souris curarisée. *Agressologie*, 1961, II, 5, pp. 551-553.
19. HEROLD M., KABACOFF O., GAUTIER E., MATHIAS G., BARRE N., CAHN J. - Lipides, 4Hydroxybutyrate de sodium et fonction cardiaque. *Agressologie*, 1962, III, 6, pp. 837-839.
20. JOUANY J.M., GERARD J., BROUSSE B., REYNIER M., ORSETTI A., VERMUTH C., BARON C. - Pharmacologie comparée des sels de l'acide butyrique et de l'acide 4Hydroxybutyrique. *Agressologie*, 1960, I, 4, p. 417.
21. JOUVET M., CIER A., MONNIER D., VALATAX J.L. - Effet de la butyrolactone et du 4Hydroxybutyrate de sodium sur l'EEG et le comportement du chat. *C.R. Soc. Biol.*, 1961, pp. 1313-1316.
22. LABORIT G., LARCAN A., KIND A. - Etude ECG du 4Hydroxybutyrate de sodium. *Agressologie*, 1963, IV, 1, pp. 77-88.
23. LABORIT G., KIND A. - Une utilisation particulière du 4Hydroxybutyrate de sodium. *Agressologie*, 1961, II, 5, pp. 543-546.

24. LABORIT G., KIND A., CARLOS DE LEON REGIL. - 220 cas d'anesthésie en neuro-chirurgie avec le 4Hydroxybutyrate de sodium. Presse méd., 1961, 69, pp. 1216-1217.
- 25 a. LABORIT H., JOUANY J.M., GERARD J., FABIANI F. - Généralités concernant l'étude expérimentale et l'emploi clinique du 4Hydroxybutyrate de sodium. Agressologie, 1960, I, 4, p. 398.
- 25 b. LABORIT H. - Réaction organique à l'agression et au choc. (Préface du Professeur R. Leriche). 1955, Paris. Ed. Masson et Cie.
26. LABORIT H. - Leçons d'introduction à l'étude de l'agressologie. Anesthésie et akinésie du diabétique et du vasculaire. Agressologie, supplément, IV, 4, p. IX.
27. LABORIT H., BUCHARD F., LABORIT G., KIND A., WEBER B. - Emploi du 4Hydroxybutyrate de sodium en anesthésie et en réanimation. Agressologie, 1960, I, 5, p. 549.
28. LABORIT H., JOUANY J.M., GERARD J. - Introduction à l'étude des antioxydants et des structures à électrons célibataires en biologie. Agressologie, 1960, I, 2, pp. 61-80.
29. LABORIT H., HUGUENARD P. - Echanges ioniques, tonus vasculaire, métabolisme cellulaire. Bilan d'une étude expérimentale et aperçu thérapeutique. Presse méd., 26, p. 605.
30. LABORIT H. - Mécanisme d'orientation des voies métaboliques en fonction de l'environnement et des agents pharmacodynamiques. Agressologie, 1961, II, 5, pp. 439-457.
31. LAMARCHE M., ROYER M., POUREL J. - Etude expérimentale de l'action du 4Hydroxybutyrate de sodium sur les appareils cardiovasculaire et respiratoire du cobaye. Agressologie, 1965, VI, 1, pp. 49-54.
32. LANGLOIS M., LACROTTE J., FEVRIER J. - Action du  $\gamma$  hydroxybutyrate de sodium sur les syndromes névrotiques et psychopathiques avec agitation psychomotrice. Agressologie, 1960, I, 4, pp. 431-433.
33. LETERRIER F., BARON C., BRUE F., DELCAMBRE J.P., LABORIT H. - Etude des nouvelles thérapeutiques des états de choc basées sur l'exploration physique et biologique des circulations hépatique et rénale. Agressologie, 1963, IV, 4, pp. 343-358.
34. PAILLAUD F. - Contribution à l'étude d'un nouvel analgésique, le pectinate de dihydron. Thèse, Lyon, 1963.

35. REYNIER M. - Métabolisme des lipides. *Agressologie*, 1961, II, 5, pp. 501-510.
  36. RICARDO SAMAYO DE LEON, CARLOS DE LEON REGIL. — Un nuevo producto en anestesiologia el 4 hidroxibutirato de sodio. Ensayo clinico en 100 casos. *Agressologie*, 1963, IV, 2, uu. 175-190.
  37. ROSENGARTEN H., LABORIT H., WEBER B. - Diminution du taux de cholestérol sérique après administration intraveineuse du 4Hydroxybutyrate de sodium. *Agressologie*, 1963, IV, 3, pp. 285-288.
  38. SCHNEIDER J., THOMALSKE G., TRAUTMANN P. - Le comportement EEG de l'homme et de l'animal soumis à l'action progressive du 4Hydroxybutyrate de sodium. *Agressologie*, 1963, IV, 1, pp. 55-68.
  39. SEEBACHER J. - Essai d'un nouvel narcotique : le 4Hydroxybutyrate de sodium en chirurgie générale. Thèse, Paris, 1962.
  40. SODI PALARES DE MICHELI A., BISTENI A., MEDRANO G.A., PONCE DE LEON G., TESTELLI M.R., FRIEDLAND Th. - La thérapeutique polarisante dans la pratique médicale. *Agressologie*, 1963, IV, 3, pp. 269-276.
  41. TORELLI M., SUMAN E. - Bases métaboliques de la régulation des résistances vasculaires périphériques de la patte isolée du rat. *Agressologie*, 1965, VI, 1, pp. 33-36.
  42. WALKENSTEIN S., WISER R., GUDMUNDSEN C., KIMMEL H. - Metabolism of Hydroxybutyric acid. *Biochim. Biophys. ACTA*, 1964, 86, pp. 640-642.
  43. WEBER B., BARON C. - Considérations critiques sur la méthode du cœur suspendu à propos de l'action cardiovasculaire du 4Hydroxybutyrate de sodium. *Agressologie*, 1965, VI, 1, pp. 33-36.
  44. WEBER B. - Effet d'épargne protidique du 4Hydroxybutyrate de sodium. *Agressologie*, 1961, II, 5, pp. 533-541.
  45. WOLLEMAN M., DEVENYI T. - The metabolism of 4Hydroxybutyric acid. *Agressologie*, 1963, IV, 6, pp. 593-596.
-

## TABLE DES MATIÈRES

---

|                                                                                            |    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| INTRODUCTION . . . . .                                                                     | 17 |
| PREMIÈRE PARTIE. — Le 4-Hydroxybutyrate de Sodium . . . . .                                | 19 |
| CHAPITRE PREMIER. — Historique . . . . .                                                   | 21 |
| CHAPITRE II. — Rappel succinct du métabolisme des glucides, des lipides et du OH . . . . . | 23 |
| CHAPITRE III. — Pharmacologie . . . . .                                                    | 27 |
| a. Action métabolique . . . . .                                                            | 28 |
| b. Action sur le système nerveux central . . . . .                                         | 30 |
| c. Action sur l'appareil respiratoire . . . . .                                            | 35 |
| d. Action sur l'appareil cardio-vasculaire . . . . .                                       | 39 |
| CHAPITRE IV. — Le OH en anesthésie . . . . .                                               | 47 |
| DEUXIÈME PARTIE. — Le 4-Hydroxybutyrate de Sodium dans les états de choc . . . . .         | 51 |
| CHAPITRE PREMIER. — Introduction . . . . .                                                 | 53 |
| CHAPITRE II. — Observations . . . . .                                                      | 59 |
| a. Exposés . . . . .                                                                       | 59 |
| b) Tableau . . . . .                                                                       | 76 |
| CHAPITRE III. Analyse des résultats . . . . .                                              | 79 |
| CHAPITRE IV. — Essai d'interprétation du mode d'action du $\gamma$ OH. . . . .             | 85 |
| CONCLUSIONS . . . . .                                                                      | 87 |
| BIBLIOGRAPHIE . . . . .                                                                    | 89 |



## Le Serment d'Hippocrate

Je jure, par Apollon Médecin, par Asclepius, par les Dieux de la Santé et de la Guérison, et par tous les Dieux et Déeses, que je suivrai, dans l'accomplissement de mon art, selon mes capacités et mon jugement, les règles de ce serment.

Je considérerai mon maître dans cet art comme l'égal de mon propre père. Je partagerai avec lui mes ressources et s'il en est besoin, je le secourrai de mes propres deniers. Je considérerai ses enfants comme mes frères. Je leur enseignerai la médecine s'ils le désirent et sans contrepartie. Je partagerai mes connaissances et répartirai l'enseignement de l'art médical entre mes enfants, les enfants de mon maître et tous ceux qui se seront engagés à respecter la loi des médecins. Je réserverai cet enseignement à ceux là seulement.

J'aiderai les malades, selon mes capacités et mon jugement. Jamais je ne me servirai de mon art pour porter préjudice ou blesser.

Je ne donnerai, sous aucun prétexte, ni poison, ni moyen de s'en procurer ou de s'en servir. Je ne fournirai à aucune femme le moyen d'avorter. Je garderai ma vie et mon art purs de toute souillure.

Je ne me servirai pas du scalpel même chez les patients souffrant de la pierre, mais je céderai la place à ceux dont c'est la profession.

Quelle que soit la maison dans laquelle j'entrerai, je le ferai pour aider le malade, me garderai de toute mauvaise intention et ne forniquerai avec personne.

Quoique je puisse entendre ou voir dans ma profession ou même en dehors d'elle, je ne le divulguerai pas et le tiendrai secret.

Maintenant, si je tiens ce serment et ne le trahis point, que les Dieux m'accordent l'honneur dans ma vie et dans mon art parmi tous les hommes et au cours des temps. Mais que si je renie ma propre parole, les Dieux laissent tomber sur moi toutes les calamités.





